

**Die Wirkung einer Kombinationstherapie mit OMCA^R
und OMCA-Nacht^R auf die Schlaftiefenkurve von
elf schlafgestörten Versuchspersonen**

Wolfgang Sepp

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546706_0012

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie der
Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr.med. Müller-Limmroth

Die Wirkung einer Kombinationstherapie mit OMCA^R
und OMCA-Nacht^R auf die Schlaftiefenkurve von
elf schlafgestörten Versuchspersonen.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang S e p p
aus
Rosenheim

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Müller-Limmroth

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.10.1975



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Phänomenologie des Schlafes	1
1.1.1. Das Elektroencephalogramm	2
1.1.2. Veränderungen im vegetativen Nervensystem während des Schlafes	8
1.2. Schlaftheorien	14
1.2.1. Ältere Schlaftheorien	14
1.2.2. Deafferenzierungstheorie	16
1.2.3. Theorie vom endogenen Mechanismus der Schlafsteuerung	17
1.2.4. Neurochemisch-lokalisatorische Schlaftheorie	19
1.3. Schlafstörungen	24
1.4. Schlaf und Medikamente	30
2. <u>Methodik</u>	38
2.1. Auswahl der Versuchspersonen	38
2.2. Versuchsplan	39
2.3. Registrierbedingungen und Auswertung	41
3. <u>Ergebnisse</u>	52
3.1. Registrierdauer und Schlafdauer	55
3.2. Schlafzyklen	56
3.3. Schlafstadienwechsel	59
3.4. Schlafstadien	60
3.4.1. Wachstadium	62
3.4.2. Stadium 1	66
3.4.3. Einschlafzeit	71
3.4.4. Stadium 2	72
3.4.5. Stadien 1 und 2	78
3.4.6. Stadium 3	81
3.4.7. Stadium 4	85
3.4.8. Stadien 3 und 4	89
3.4.9. Stadium 5 = REM-Schlaf	93
3.4.10. Vergleiche der drei Bedingungen anhand von Häufigkeitskurven	99
3.5. Auswertung der Fragebögen	108
4. <u>Diskussion</u>	124
4.1. Pharmakologie der verwendeten Präparate	124
4.2. Wirkungen von Chlorpromazin und Fluphenazin auf den Schlaf (Literaturvergleiche)	126
4.3. Wirkungen von Pentobarbital auf den Schlaf (Literaturvergleiche)	128
4.4. Die Wirkung der verwendeten Kombinations-therapie auf den Schlaf	131
5. <u>Zusammenfassung</u>	145
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	148

1. Einleitung

1.1. Phänomenologie des Schlafes

Seit den Anfängen der Schlafforschung ist es ein Hauptproblem, die Schlaftiefe zu untersuchen und festzustellen.

Es gibt zwei Methoden, die Tiefe des Schlafes zu untersuchen und zu bestimmen. Eine Methode ist schon sehr früh angewendet worden, nämlich die Schlaftiefe durch die Intensität eines Reizes zu bestimmen, der angewendet werden muß, um einen Menschen aus dem Schlaf zu wecken.

Das erste derartige Experiment unter Verwendung von Schallreizen geht auf KOHLSCHÜTTER (1862) zurück. Er wies in seinen Versuchen nach, daß die Weckschwelle im Verlauf der 2. und 3. Stunde des Schlafes ein Maximum erreichte. Danach war die Weckschwelle stark erniedrigt. Anhand dieser Daten stellte er eine "Schlaf tiefenkurve" auf.

Die Entwicklung naturwissenschaftlicher Meßmethoden machte es möglich, eine zweite Methode zur Schlaf tiefenbestimmung zu verwenden: Die kontinuierliche Messung von physiologischen Veränderungen während des Schlafes. Physiologische Parameter, die zur Untersuchung der Schlaf tiefe verwendet wurden, sind Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur, elektrischer Hautwiderstand, Atmung, Muskeltonus, Körperbewegungen, CO₂-Konzentration im Blut und das Elektroencephalogramm.

1.1.1. Das Elektroencephalogramm

Die Vorstellungen über das Zustandekommen der Gehirnströme sind noch unklar und die Erklärungen der Mechanismen hypothetisch. Die Frage, ob das EEG lediglich ein Nebenprodukt der neuronalen Tätigkeit ist, oder ein eigenständiges System cerebraler Informationsübermittlung darstellt, kann derzeit nicht beantwortet werden. Der Zusammenhang zwischen dem EEG eines bestimmten Gehirngebietes und der Einzelzellaktivität ist weitgehend unbekannt.

Die ältere Vorstellung eines Summenpotentials vieler Einzelzellpotentiale mußte aufgegeben werden. Neuere Theorien vermuten, daß das Kurvenbild des EEG eine Summation der nicht fortgeleiteten, postsynaptischen, vorwiegend dendritischen Potentiale der Neurone unter der Meßelektrode darstellt. (77)

Seit DEMENT und KLEITMAN (18) die zyklischen Veränderungen im EEG während des Schlafes beschrieben, hat sich mehr und mehr das EEG als das Kriterium zur Beurteilung der Schlaftiefe durchgesetzt.

Ein wichtiger Grund, das EEG als Grundlage der Schlafstiefenbeurteilung zu verwenden, ist die Tatsache, daß das EEG weitgehend mit Verhaltenskriterien von Wachen und Schlafen übereinstimmt. Das EEG zeigt sehr gut den Beginn des Schlafes an. Man kann vereinfachend sagen, daß die Vigilanz eine umgekehrte Funktion der Amplitude und der Frequenz der Gehirnströme ist.

Diese Übereinstimmung von Verhalten und EEG-Bild ist aber nicht immer gegeben. Bestimmte Experimente haben gezeigt, daß sich allein aus dem EEG-Bild nicht mit Sicherheit feststellen läßt, ob das Gehirn "wach" ist, oder ob es "schläft".

Zum Beispiel kann eine Versuchsperson nach längerem Schlafentzug weiterhin sprechen, Anweisungen wahrnehmen und befolgen, während das EEG langsame Wellen mit großer Amplitude zeigt wie normalerweise im Schlaf. Experimente mit Katzen ergaben, daß diese nach Atropininjektion Wachverhalten zeigten, obwohl im EEG langsame Wellen vorhanden waren. (15, 21)

Die Schlafstadien sind zwar verbindlich definiert (siehe 1.1. 1.1.), aber man kann nicht mit Sicherheit sagen, ob jedes dieser Stadien eine einheitliche Schlaftiefe beschreibt.

Trotzdem hat sich aus zahlreichen Einzelregistrierungen von Gehirnstrombildern über die ganze Nacht ergeben, daß ein Normverhalten des Schlaf-EEG-Verlaufes vorhanden ist. Diese Ergebnisse boten die Möglichkeit, die Gehirnstrombilder des Schlafes zu typisieren, den Schlafablauf in einzelne Schlafstadien entsprechend dem jeweiligen Gehirnstrombild einzuteilen. Dadurch wurde die EEG-Analyse zur weltweiten Standardmethode, die die Ergebnisse der einzelnen Arbeitsgruppen in der Schlafforschung untereinander vergleichbar macht. (14, 69, 17, 18, 3, 35, 70)

1.1.1.1.

Unter Berücksichtigung der oben gemachten Einschränkungen kann man das EEG zur Beurteilung des Schlafablaufes und der Schlaftiefe verwenden. Beim wachen Menschen mit geschlossenen Augen bestehen die Potentialabläufe in überwiegend occipital lokalisierten, regelmäßigen Alpha-Wellen mit einer Frequenz von 8-12/s. Durch den beim Augenöffnen auftretenden Afferenzstrom im n. opticus und der damit verbundenen Aufmerksamkeitsreaktion wird der Alpha-Rhythmus blockiert und wird durch schnellere, flachere und unregelmäßigere Potentialabläufe ersetzt. Diesen Vorgang bezeichnet man als "Desynchronisation" des EEG.

Bei Verminderung sensorischer Reize, verbunden mit einer geistigen Entspannung, nehmen zunächst die Alpha-Wellen auch über den vorderen Gehirnteilen zu. Bei weiter zunehmender Ermüdung wird dann das Einschlafstadium erreicht (Stadium 1).

Es ist im EEG durch eine Abnahme der Frequenz und Häufigkeit der Alpha-Wellen gekennzeichnet, die durch flache Theta-Wellen ersetzt werden, die eine Frequenz von 5-7/s haben.

Mit zunehmender Schlaftiefe folgt auf das Einschlafstadium das Leichtschlafstadium (Stadium 2).

Die Frequenz des EEG nimmt weiter ab, die Amplitude der Theta-Wellen wird größer, zusätzlich erscheinen Delta-Wellen mit einer Frequenz von 2-4/s. Außerdem treten in unregelmäßigen

Abständen gruppierte Entladungen mit einer Frequenz von 12-15/s auf, die als "Schlafspindeln" bezeichnet werden und 0,5 bis 3 s dauern können.

Im mitteltiefen Schlaf (Stadium 3) beherrschen Delta-Wellen mit einer Frequenz von 1-3/s das EEG-Bild; unregelmäßig sind Theta-Wellen und vereinzelt Schlafspindeln eingestreut.

Das Tiefschlafstadium zeigt überwiegend hohe, langsame Delta-Wellen mit einer Frequenz von 0,5-2/s (Stadium 4).

Im Verlauf eines normalen Nachtschlafes kommt es zu zyklisch sich wiederholenden Änderungen im Gehirnstrombild. Gewöhnlich tritt drei- bis fünfmal pro Nachtschlaf eine Schlafvertiefung mit folgender Schlafverflachung auf. Die maximale Schlaftiefe, die während eines Zyklus erreicht wird, nimmt gegen Morgen ab. Das Tiefschlafstadium wird im ersten Zyklus fast immer erreicht, die folgenden Zyklen enthalten wenig oder keinen Tiefschlaf.

1.1.1.2. REM - Schlaf

Während der zyklischen Schlaftiefenschwankungen innerhalb einer Nacht wird etwa drei- bis fünfmal ein Stadium erreicht, das dem Stadium 1 sehr ähnlich ist. Man nahm ursprünglich an, daß es sich hierbei um sehr flache Schlafstadien nahe der Wachgrenze handeln würde. Untersuchungen der letzten zwanzig

Jahre haben gezeigt, daß sich dieses Stadium vom Einschlafstadium dadurch unterscheidet, daß es von Salven schneller Augenbewegungen begleitet ist. (2, 4, 3)

Die Messung der Bewegungen der Augen im Schlaf ist einfach. Zwischen Retina und Hornhaut besteht ständig eine Spannungsdifferenz von mehreren mV. Durch jede Bulbusbewegung verändert sich der räumliche Abgriff dieses Feldes. Die Folge ist eine Änderung der Potentialdifferenz, die zwischen den festen Ableitelektroden auftritt. Diese Änderung stellt sich als ein Ausschlag des EEG-Schreibers dar und kann gleichzeitig mit dem EEG abgeleitet werden.

Viele Befunde machen es wahrscheinlich, daß diese Schlafphasen, die von schnellen Augenbewegungen begleitet werden, das Korrelat von Träumen darstellen. Man bezeichnet dieses Stadium als REM-Schlaf (rapid eye movement), als Synonyme werden auch die Begriffe Traumschlaf und Paradoxalschlaf gebraucht. (18, 20, 30, 81, 87, 19, 41, 40, 86, 61, 62)

Ein weiteres Charakteristikum des REM-Schlafes ist ferner eine erhebliche Reduktion des Muskeltonus. (44)

Mit zunehmender Schlaftiefe tritt eine Abnahme der Muskelspannung ein. Im REM-Stadium ist die Abnahme so stark, daß sich von den Skelettmuskeln kaum noch Potentiale ableiten lassen.

Trotzdem ist die Körpermotorik während des REM-Schlafes

größer als im Tiefschlaf. Auf dem Hintergrund der Atonie treten phasische, kurze Entladungen in efferenten Bahnen auf, die in der Peripherie als myoklonische Zuckungen in Erscheinung treten.

Über die physiologische Bedeutung der Träume und des REM-Schlafes lassen sich bisher nur Spekulationen anstellen. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß die Traumstadien für die Restitution des Organismus von ebenso großer Bedeutung sind wie die übrigen Schlafstadien (96, 88, 87)

Versuche von DEMENT (21) galten der Wirkung von isoliertem REM-Schlaf-Entzug auf den Menschen. Hierbei wurden die Versuchspersonen jedesmal beim Beginn einer REM-Phase geweckt. In den folgenden Erholungs Nächten war dann der Anteil der REM-Phasen deutlich erhöht. DEMENT schloß daraus, daß speziell die REM-Phasen für die Erholung im normalen Schlaf verantwortlich sind. Die Halluzinationen und Wahnvorstellungen, die bei totalem Schlafentzug auftreten, entstehen nach DEMENT hauptsächlich durch den Mangel an REM-Phasen und nicht durch die Reduktion des übrigen Schlafanteils. Die Träume, die normalerweise im REM-Stadium auftreten sollen, werden bei REM-Entzug nach den Vorstellungen von DEMENT im Wachzustand nachgeholt.

So erklärt er die nach REM-Entzug auftretenden Halluzinationen. Der REM-Schlaf wäre somit für die psychische Stabilität verantwortlich.

Spätere Untersuchungen von KALES (45) und SNYDER (89, 91) ließen jedoch Zweifel an dieser Behauptung aufkommen. Mit dem Wecken der Versuchspersonen wird nicht nur der Traumschlaf verhindert, es wird auch der gesamte Schlafablauf und seine Periodizität empfindlich gestört, da die Vpn jedesmal nach dem Wecken neu einschlafen müssen. Somit kann das Auftreten von Halluzinationen während des Wachzustandes nach REM-Entzug auch auf andere Faktoren zurückzuführen sein.

1.1.2. Veränderungen im vegetativen Nervensystem während des Schlafes

Das vegetative Nervensystem dient in erster Linie der Steuerung der körpereigenen Systeme, Herz, Kreislauf, Verdauung und Atmung, wobei im Körperinneren optimale Bedingungen hergestellt werden sollen. Nach der Funktion unterteilt man das vegetative Nervensystem in zwei antagonistisch wirkende Systeme, in das sympathische und das parasympathische Nervensystem.

W.R. HESS (36) klassifizierte das vegetative Nervensystem aufgrund seiner Leistungen. Er unterscheidet eine ergotrope und eine trophotrope Funktionslage.

Die ergotrope Einstellung des Organismus ist verbunden mit der Aktivierung des Sympathikus. Eine trophotrope Funktionslage bedeutet eine Aktivierung des parasympathischen Systems.

Der Schlaf dient der Erholung der Körpersysteme, er stellt also eine typisch trophotrope Funktionslage des vegetativen Nervensystems dar.

Als Ausdruck der funktionellen Umstellung findet man im Schlaf einen Abfall der Herzfrequenz, des Blutdruckes, der Atemfrequenz und der Schweißsekretion.

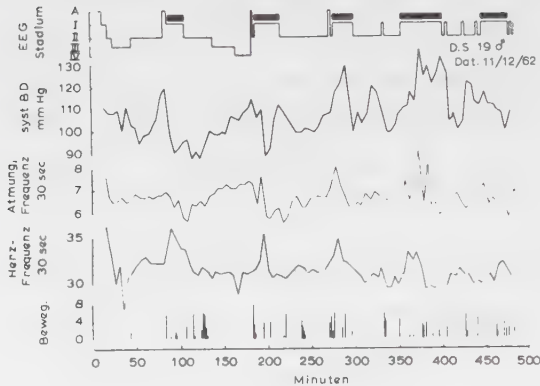


Abb. 1: Das Verhalten von Herzfrequenz und Hautwiderstand während des normalen Nachtschlafes des Menschen. (Zit. aus Baust (10))

Die Abbildung 1 zeigt den charakteristischen Verlauf der im Schlaf auftretenden Bradykardie. Bis zur sechsten Stunde des Nachtschlafes fällt die Herzfrequenz kontinuierlich ab und steigt danach wieder an. Auch die Schweißsekretion erreicht etwa um die sechste Stunde ihr Minimum, der Hautwiderstand als Maß für diese vom Sympathikus gesteuerte Schweißsekretion erreicht also den höchsten Wert.

Die nächste Abbildung (Abb. 2) zeigt die Zuordnung von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Schlafstadien.

(Zitiert aus BAUST (10))



Auch in Abbildung 2 ist die tonische Abnahme der Herzfrequenz mit einem Minimum nach etwa sechs Stunden zu erkennen.

Demgegenüber erreicht der Blutdruck seinen geringsten Wert bereits in der zweiten Stunde, um dann im Verlauf der Nacht gegen Morgen kontinuierlich anzusteigen. (88, 90)

Außerdem sieht man in Abbildung 2, daß zu Beginn der REM-Phasen jeweils die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Atemfrequenz steil ansteigen. Während des Schlafes sind also massive Aktivitätsschwankungen des vegetativen Nervensystems meßbar.

Die Motilität des Magens ist eine weitere vegetativ gesteuert-

te Funktion. Sie zeigt im Verlauf der Nacht ebenfalls charakteristische Intensitätsschwankungen. (11)

Abbildung 3 zeigt eine fortlaufende Registrierung der Magenmotilität mit Hilfe eines verschluckbaren Miniatursenders, der kontinuierlich Meßdaten aus dem Magen drahtlos überträgt und den Schlaf nicht stört.

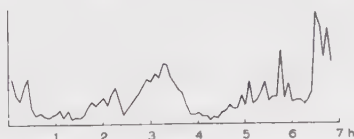


Abb. 3: Das Verhalten der Magenmotilität (Frequenz-Amplituden-Produkt) im Verlauf des normalen Nachtschlafes des Menschen (Zitiert aus BAUST (10))

Der Blutdruck und die Herzfrequenz zeigen während des Nachtschlafes ein unterschiedliches Verhalten. Während der Blutdruck seinen geringsten Wert in der zweiten Stunde erreicht, ist die Herzfrequenz in der sechsten Stunde am niedrigsten.

Vergleicht man beide Größen in ihrer Zuordnung zur Schlaf-tiefe, so zeigt sich, daß der Blutdruck der Schlaf-tiefe relativ gut parallel läuft. Auch die Schlaf-tiefe ist gewöhnlich in der zweiten Stunde am größten. Das Verhalten des Blutdruckes

scheint damit zu bestätigen, daß Schlaftiefe und Umstellung auf eine trophotrope Funktionslage parallel laufen.

Das Minimum der Herzfrequenz liegt in der sechsten Schlafstunde. Schließt man daraus, daß hier die trophotrope Funktionslage am größten ist, so ist keine Zuordnung zur Schlaftiefe gegeben.

Diese Befunde weisen darauf hin, daß sich Sympathikus und Parasympathikus nicht genau spiegelbildlich verhalten.

Der Blutdruck hängt hauptsächlich von der Herzkraft und vom peripheren Vasomotorentonus ab, beides wird überwiegend vom Sympathikus gesteuert. Der Sinusknoten, der die Herzfrequenz bestimmt, wird hingegen überwiegend vom Parasympathikus innerviert.

Man könnte also annehmen, daß der sympathische Tonus sein Minimum in der zweiten Stunde des Nachtschlafes erreicht, andererseits der parasympathische Tonus in der sechsten Stunde am größten ist.

Die Befunde, die über das Verhalten der Atmung im Schlaf vorliegen, sind relativ uneinheitlich. Man findet in der Literatur Angaben über eine Abnahme, Zunahme oder keine Änderung der Atemfrequenz und Atemtiefe im Schlaf. (83, 90, 84)

In den REM-Stadien findet man eine Zunahme der Schwankungen von Atemtiefe und -frequenz. (90)

In den übrigen Schlafstadien zeigt sich wiederum, daß Schlaftiefe und vegetative Begleitphänomene keineswegs parallel

laufen.

Man würde mit zunehmender Schlaftiefe auch eine Abnahme der Atemfrequenz erwarten. Das Gegenteil ist der Fall: In den Stadien 3 und 4 ist die Atemfrequenz höher als im Stadium 2.

(90)

Die alveoläre Ventilation ist im Schlaf vermindert. Somit sinken der alveoläre O_2 -Partialdruck und die Sauerstoffspannung im arteriellen Blut im Schlaf etwas ab, (92, 13, 84), während der alveoläre und arterielle CO_2 -Partialdruck leicht ansteigen. (13)

Bei Körperfunktionen Herzfrequenz, Blutdruck und Magenmotilität handelt es sich zwar um vegetativ gesteuerte Vorgänge, aber sie liefern nur ein indirektes Maß dafür, was tatsächlich im vegetativen Nervensystem geschieht. Die Organe, die für die genannten Funktionen verantwortlich sind, sind meist antagonistisch innerviert. So kann zum Beispiel die Abnahme der Herzfrequenz durch eine Abnahme des Sympathotonus am Herzen zustandekommen, ohne daß sich das parasympathische Innervationsmuster ändert. Es ist auch denkbar, daß die Abnahme der Herzfrequenz nur eine Folge einer erhöhten parasympathischen Aktivität ist, während der sympathische Zustrom zum Herzen gleichbleibt. Die dritte Möglichkeit wäre, daß der sympathische Tonus abnimmt und der parasympathische Tonus gleichzeitig ansteigt.

Das vegetative Nervensystem zeigt im Schlaf eine Vielzahl von Funktionsänderungen, die zumeist mit der Schlaftiefe nicht

direkt korreliert sind. Der Schlaf ist also nicht nur ein bestimmter Funktionszustand des Gehirnes, sondern des gesamten Organismus.

1.2. SCHLAFTHEORIEN

Viele Schlaftheorien wurden in den letzten hundert Jahren aufgestellt und wieder verworfen. Die fortschreitende Erforschung des Phänomens "Schlaf" mit naturwissenschaftlichen Methoden machte immer wieder Änderungen in den Vorstellungen über die Ursachen und das Wesen des Schlafes notwendig.

1.2.1.

Manche der älteren Schlaftheorien können als zirkulatorische Theorien klassifiziert werden. Als Ursache für den Schlafeintritt sahen Claude BERNARD und MOSSO eine Art von physiologischer Durchblutungsstörung des Gehirns an. Die "Bewußtlosigkeit" im Schlaf wäre also die Folge einer zeitweiligen Hirnanämie. Diese Vorstellungen wurden durch die Feststellung widerlegt, daß Durchblutungsänderungen dem Schlafeintritt vorausgehen oder erst während des Schlafes manifest werden.

Eine andere Gruppe von Schlaftheorien läßt sich unter dem Begriff Ermüdungs- oder Schlafstofftheorien zusammenfassen.

Ihnen allen ist gemeinsam die Auffassung, daß die Ursache des Schlafeintritts eine Anreicherung von Ermüdungsstoffen oder

Schlafstoffen ist. Auch das Vorhandensein eines bestimmten Schlafhormons wurde angenommen.

In neuerer Zeit hat die Vorstellung von Schlafstoffen neuen Auftrieb erhalten. Die Möglichkeit einer humoralen Schlafübertragung muß hier berücksichtigt werden. Schon 1912 hatten PIERON und LEGENDRE gezeigt, daß der Liquor cerebrospinalis und zum Teil auch das Blutserum von am Schlafen gehinderten Hunden Substanzen enthalten, die bei einem Kontrolltier - durch Injektion in den 4. Ventrikel - einen abnorm tiefen, schlafähnlichen Zustand erzeugen. Sie nannten diese Substanzen Hypnotoxine (PIERON 1913). Diese Befunde wurden im Wesentlichen von SCHNEDORF und IVY im Jahre 1939 bestätigt.

(71, 82)

Versuche an Tieren mit gekreuzten Kreislauf ergaben ähnliche Befunde. KORNMÜLLER et al. (1951) reizten an Katzen mit gekreuztem Kreislauf bestimmte Thalamuskern und erzeugten Schlaf. Sie beobachteten, daß auch beim Empfängertier Schlaf auftritt. (63)

Versuche von MONNIER et al. weisen in die selbe Richtung. Seine Hämodialyseversuche an Kaninchen lassen vermuten, daß ein hypnogener Faktor im Blut des schlafenden Spenders extrahiert werden kann. Die Injektion des Schlafdialysates in ein freibewegliches, intaktes Rezeptortier löst bei diesem physiologischen Schlaf aus (71). Diese experimentellen Befunde sprechen also für eine humorale Übertragung von Schlaf durch dialysierbare Faktoren.

1.2.2.

Von anderen Vorstellungen und Annahmen geht die Deafferenzierungstheorie von Schlafen und Wachen aus.

In der Zeit vor der Verwendung elektrophysiologischer Methoden herrschte die Vorstellung, daß den sensorischen Reizen die Hauptrolle für das Einsetzen und die Aufrechterhaltung fast aller Formen von Gehirnaktivität zufiele. Da die sensorische Reizung ganz offensichtlich im Schlaf auf ein Minimum reduziert ist, wurde vermutet, daß demzufolge auch das Ausmaß der Gehirnaktivität am geringsten sei. Die Deafferenzierungstheorie ist aus dieser Art des Denkens hervorgegangen. Die ersten Ausarbeitungen und experimentellen Grundlagen gehen zurück auf KLEITMAN und BREMER (1929). Nach der klassischen Arbeit von KLEITMAN (59) ist der Schlaf eine Grundeigenschaft des Organismus, die durch eine reversible Inaktivität der höchsten funktionellen Zentren der Großhirnrinde charakterisiert ist. Diese corticale Inaktivität ist bedingt durch eine funktionelle Barriere zwischen Cortex und den anderen Teilen des ZNS und resultiert aus einer massiven Reduktion der Zahl der afferenten sensorischen Impulse, insbesondere des proprioceptorischen Einstromes, welcher vom Grad des Muskeltonus bestimmt wird.

Die muskulären Mechanismen, die der Aufrechterhaltung des Muskeltonus dienen, unterliegen nach einer gewissen Zeit der Ermüdung. Das wiederum führt zur Muskelererschaffung und damit zur Abnahme des sensorischen Einstromes zum Cortex. Die Folge

ist eine corticale Inaktivierung und damit Schlaf.

Diese ausschließliche Abhängigkeit des Schlaf-Wach-Zyklus von Unterschieden der Gesamtzahl sensorischer Einströme, wie es die Deafferenzierungstheorie postuliert, konnte eindeutig durch eine Reihe von Versuchen widerlegt werden. Versuche über die Eigenschaften der formatio reticularis bewiesen die Existenz aktivierender Einflüsse auf das Gehirn vom Hirnstamm aus, die relativ unabhängig vom sensorischen Einstrom sind. (6, 16)

Für eine endogene, zentrale Steuerung des Schlaf-Wach-Zyklus sprechen folgende Befunde: In dem vollständig deafferenzierten midpontinen Präparat und im chronischen "cerveau isolé"-Präparat findet man das alternierende Auftreten eines Schlaf-Wach-EEG. (8, 7)

Im Mittelpunkt der nachfolgend kurz dargestellten Theorie steht die Hypothese, daß der Wechsel zwischen der Gehirntätigkeit im Wachzustand und der im Schlaf primär auf einem

1.2.3. endogenen Mechanismus der Schlaf-Wachsteuerung beruht.

Diese Theorie stammt im Wesentlichen von Kleitman und Hebb und wurde von BERLUCCHI modifiziert. (12)

Als Substrat dieses Mechanismus wird ein funktioneller Verband von Nervenzellen im ZNS postuliert. Dieser Zellverband hat die Fähigkeit, seine Spontanaktivität rhythmisch zu än-

dern, bzw. er ändert periodisch seine Reaktion auf verschiedene synaptische Einströme. Es ist nicht anzunehmen, daß dieser Zellverband streng lokalisiert liegt, sondern daß einzelne Zellverbände verteilt sind über verschiedene wichtige Schaltstationen innerhalb des "diffusen Verbindungssystems", wozu zum Beispiel die formatio reticularis, das diffuse thalamocorticale System und das limbische System gehören. Von diesen Schaltstationen aus kann nun die gesamte neuronale Aktivität entscheidend beeinflusst werden. Die durch diese Schrittmacherneurone bewirkte "Wachaktivität" hat eine entsprechende funktionelle Organisation des Körpers zur Folge, die in der Anpassung des Organismus an die Umwelt besteht (ergotrope Funktionslage). Die Umstellung der Schrittmacherneurone auf "Schlafaktivität" hat bisher noch weitgehend unbekannte, wahrscheinlich restitutive Vorgänge im Organismus, speziell im Gehirn zur Folge (trophotrope Funktionslage). Dieser Schlafzustand ist verbunden mit einem stereotypen Verhalten, das unter anderem durch motorische Inaktivität gekennzeichnet ist.

Diese Hypothese setzt also voraus, daß die gleichen Schrittmacherneurone, die zum Wachzustand führen, auch zum Schlafzustand führen, wenn sich ihre Aktivität ändert bzw. wenn sich ihre Reaktion auf synaptische Zuströme ändert. Somit ist die Annahme von getrennten Schlaf- und Wachzentren unnötig.

Es ist anzunehmen, daß jedes Schrittmachenneuron innerhalb eines Zellverbandes über einen eigenen endogenen Rhythmus

verfügt. Damit würden die zyklischen Aktivitätsänderungen des Gehirns, die den Schlaf-Wach-Rhythmus bedingen, das statistische Mittel einer Reihe relativ unabhängiger, neuronaler Schrittmacher darstellen. Andererseits erhalten die Nervenzellen, aus denen dieses Schrittmachersystem (neuronale Uhr) besteht, laufend synaptische Zuströme. Daher ist eine Beeinflussung und Modifizierung des endogenen Rhythmus durch Umweltfaktoren oder Einflüsse von anderen Teilen des ZNS durchaus denkbar. Der endogene Rhythmus kann also moduliert oder sogar überspielt werden. Diese Aufhebung des Rhythmus kann jedoch nicht unbegrenzte Zeit beibehalten werden, wenn der Organismus am Leben bleiben soll.

Der Wechsel von Schlafen und Wachen wird nach dieser Theorie verursacht durch eine endogene, rhythmische Änderung der Aktivität der Schrittmachneurone.

In neuerer Zeit machte JOUVET den Versuch, chemische und neuro-physiologische Daten miteinander zu verbinden und daraus eine einheitliche Theorie von Schlafen und Wachen zu entwickeln.

1.2.4. Die neurochemisch-lokalisatorische Schlaftheorie von JOUVET (41, 42, 43) postuliert eine anatomisch strenge Lokalisation von bestimmten Zentren, die für den Wach- oder Schlafzustand entscheidend sein sollen. Ausgangspunkt ist die Annahme, daß die verschiedenen Funktionszustände des Gehirnes - Wachsein, orthodoxer und paradoxer Schlaf -

von der Anwesenheit und der Konzentration verschiedener biogener Amine abhängig sind. Diese biogenen Amine werden in umschriebenen, anatomisch und histochemisch faßbaren Kernen des Hirnstammes produziert.

Die wesentlichen Punkte der Theorie von JOUVET lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Der orthodoxe Schlaf (nREM-Schlaf) scheint von der Höhe des intracerebralen Serotoningehaltes abzuhängen.
(Serotonin = 5-Hydroxytryptamin = 5-HT)
Folgende experimentelle Befunde sprechen dafür:
 - a. Ein Anstieg des intracerebralen 5-HT-Gehaltes durch intravenöse oder intraperitoneale Injektion der Vorstufe des 5-HT, Hydroxytryptophan, führt zu einem Stadium, das dem nREM-Schlaf ähnlich ist.
 - b. Blockiert man die Serotonin synthese durch die Gabe von Parachlorphenylalanin (PCPA), so führt dies zu einer langdauernden Insomnie. Diese Insomnie kann schnell aufgehoben werden durch die Gabe von Hydroxytryptophan, da PCPA spezifisch die Synthese von Hydroxytryptophan blockiert, nicht aber die Umwandlung von Hydroxytryptophan in Hydroxytryptamin (= Serotonin).
 - c. Das Raphesystem des Hirnstammes enthält in großer Zahl 5-HT-haltige Kerne. Werden diese Kerne zerstört, so hat das eine ähnliche Insomnie zur Folge, wie sie nach Gabe von PCPA auftritt.
 - d. Die gesamte Reduktion des Schlafes, bedingt durch die Zerstörung der Raphekerne oder durch die Gabe von

PCPA steht in direkter Beziehung zum restlichen intracerebralen Gehalt an Serotonin. Je niedriger also der Serotoningehalt, desto stärker ist die Gesamtschlafdauer reduziert.

2. Die neurochemischen Mechanismen des REM-Schlafes stellen sich komplexer dar. Der REM-Schlaf hängt nach JOUVET von drei chemischen Schlüsselsubstanzen ab:
 - a. Die Tatsache, daß dem REM-Schlaf stets Phasen von nREM-Schlaf vorausgehen, könnte so erklärt werden, daß der REM-Schlaf durch ein deaminiertes Abbauprodukt des Serotonins ausgelöst wird. Dieses Abbauprodukt kumuliert langsam durch die Tätigkeit der Monoaminoxidasen (MAO).
 - b. Dem Noradrenalin scheint ebenfalls eine bestimmte Bedeutung für den REM-Schlaf zuzukommen. Der REM-Schlaf wird nämlich selektiv blockiert durch Substanzen, die die Noradrenalinsynthese hemmen, zum Beispiel Disulfiram, -Methyl-p-Tyrosin, -Methyldihydroxyalanin.
Im locus coeruleus finden sich sehr viele MAO-haltige Neurone. Wird dieser im Hirnstamm liegende Kern bilateral zerstört, so wird das Auftreten des REM-Schlafes teilweise unterdrückt.
 - c. Durch die Anwesenheit von Acetylcholin dürften die noradrenergen Mechanismen des REM-Schlafes normalerweise katalysiert werden. Das kann man daraus schließen, daß die anticholinerge Substanz Atropin den REM-Schlaf unterdrückt.
3. Das Wachsein und seine charakteristischen Verhaltensweisen hängen wahrscheinlich mit Dopamin zusammen.
Nach Zerstörung der Dopamin-haltigen Kerne der Substantia

nigra tritt ein komatöses Bild auf, das jedoch von keiner EEG-Synchronisation begleitet ist. Andererseits hängt die EEG-Synchronisation von der Höhe des cerebralen Noradrenalingehaltes ab. Die Zerstörung der NA-haltigen Kerne am pontomesencephalen Übergang und im zentralen Teil des Tegmentum führt zu einer Zunahme der corticalen EEG-Synchronisation. Dadurch ist jedoch das Wachverhalten nicht beeinträchtigt.

Diese neurochemische Theorie des Schlafens und Wachens ist ein Versuch einer streng lokalisatorischen Betrachtung. Komplexe Funktionen wie Wachen oder die Schlafstadien werden der Tätigkeit anatomisch eng umschriebener Zentren zugeschrieben.

Die Theorie von JOUVET ist nicht ohne Widerspruch geblieben. OSWALD (1968) legte Ergebnisse aus seinem Laboratorium vor, nach denen Serotonin in erheblicherem Maße für die Auslösung und Förderung des REM-Schlafes als des nREM-Schlafes verantwortlich sein soll (75). Weitere Einwände gegen diese Theorie sind möglich: Die Insomnie, die nach der Zerstörung der Raphekerne von JOUVET erreicht wurde, wurde nur 11-13 Tage beobachtet. Es existieren keine Informationen darüber, wie sich diese Schlafstörungen bei längeren Überlebenszeiten entwickeln würden. Es ist bekannt, daß die Rückkehr des Schlaf-Wach-Musters oft erst nach erheblich langen Zeiträumen nach der Läsion erfolgt. So ist es nicht erwiesen, ob die Raphekerne tatsächlich ein unbedingt notwendiges Steuerelement für die neuronale Organisation des Schlafes darstellen. Ein weiterer Einwand ist die Tatsache, daß ZANCHETTI (98) bei Katzen

mit kompletter Läsion des nucleus coeruleus bilateral eindeutig REM-Schlaf nachweisen konnte.

Bei der chronischen "cerveau isolé"-Katze ist ein klar erkennbarer Wechsel von EEG-Synchronisation und Desynchronisation zu beobachten. In einem solchen Präparat können aber weder die Raphekerne noch der Nucleus coeruleus für die Aktivitätsänderungen verantwortlich sein, da beide unterhalb (caudal) der Schnittfläche liegen. Über die Rolle des Serotonin bei den Auslösungen der einzelnen Mechanismen des nREM- und des REM-Schlafes herrscht noch keine Klarheit. (12, 16, 6, 7)

Alle Schlaftheorien beschreiben bisher nur bruchstückhaft und näherungsweise die Vorgänge, die sich bei der Schlaf-Wach-Steuerung im Gehirn abspielen. Diese Vorgänge sind sehr komplexer Natur. So ist auch zum Beispiel nicht bewiesen, daß die Substanzen Serotonin, Noradrenalin und Dopamin die einzigen Neurotransmitter sind, die eine Rolle bei der Steuerung dieser Vorgänge spielen. Die rapide Entwicklung der Schlaf-forschung, speziell der neuro-chemischen Forschung, läßt es gegenwärtig nicht zu, auch nur in etwa ein vollständiges Bild von allen derzeitig diskutierten Vorstellungen über den Schlaf und seine Regulation zu geben.

1.3. Schlafstörungen

Der natürliche Schlaf-Wachrhythmus ist für viele Menschen eine Selbstverständlichkeit: Sie legen sich abends ins Bett, schlafen kurz darauf ein und erwachen am nächsten Morgen frisch und ausgeruht.

Doch in der ärztlichen Praxis zeigt sich, daß viele Patienten über Schlafstörungen und Schlaflosigkeit klagen.

Ganz gleich, welche Ursache die Schlafstörungen haben, der Betroffene empfindet sie als belastend, als ständigen Herd der Unzufriedenheit, der Gereiztheit und des Leistungsabfalls.

Eine Untersuchung am Krankengut von fünfzig Hamburger Ärzten ergab, daß in der Sprechstunde sehr häufig über "Schlafstörungen" geklagt wird (101).

So gaben von 748 befragten Patienten (Durchschnittsalter 52 Jahre) 27 % an, niemals unter Schlaflosigkeit zu leiden, 17 % berichteten über seltene, weitere 20 % über gelegentliche und 33 % der Patienten über häufige "Schlaflosigkeit".

Diese "Schlaflosigkeit" ist korreliert mit einer Reihe von vegetativen Beschwerden, von denen der Reihenfolge nach am häufigsten genannt wurden: Kopfschmerzen, Herzschmerzen, Schwindelgefühl, innere "Unruhe", Schweißausbrüche, Konzentrationsstörungen und Verdauungsstörungen.

Schlafstörungen können vielfältige Ursachen haben, nicht selten sind sie auch Begleiterscheinungen von inneren Erkrankungen

gen und von Geisteskrankheiten. (101)

Rein deskriptiv ist folgende Einteilung der Schlafstörungen:

- a) Einschlafstörungen
- b) Durchschlafstörungen
- c) Kombinationen von a) und b)

Diese Einteilung läßt keinen Schluß zu über die Ätiologie einer Schlafstörung, sie ist lediglich eine Beschreibung, wo im zeitlichen Ablauf des Schlafes die Störung liegt.

Folgt man einem ätiologisch orientierten Einteilungsprinzip, kann man drei große Gruppen von Schlafstörungen unterscheiden:

1. Funktionelle Schlafstörungen
2. Organisch bedingte Schlafstörungen
3. Schlafstörungen bei endogenen Psychosen

Im Folgenden werden nur die funktionellen Schlafstörungen besprochen, da in der vorliegenden Arbeit das Schlafverhalten von Versuchspersonen untersucht wurde, deren Schlafstörungen als "funktionelle Schlafstörungen" eingestuft wurden.

1.3.1. Funktionelle Schlafstörungen

Funktionelle Schlafstörungen sind solche mit überwiegend exogener oder (bzw. und) psychoreaktiver Ursache, wobei organische Grundleiden und endogene Psychosen auszuschließen sind.

Diese Schlafstörungen sind bei weitem die häufigsten, die Grenze zum physiologischen Schlafverhalten ist oft fließend.

1.3.1.1. Bei exogenen Schlafstörungen handelt es um Störungen, die bedingt sind durch eine von außen (= von der Umwelt) erfolgende Änderung von Rhythmen, Schlafumgebung und Schlafgewohnheiten.

Gerade für den Schlaf spielen Gewöhnungsfaktoren eine große Rolle. Folgende exogene Faktoren kommen in Betracht:

Jede Änderung des gewohnten Tagesrhythmus, wie zum Beispiel der Wechsel zwischen Tagarbeit und Nachtarbeit, erfordert eine bestimmte Anpassung und stört zunächst den Schlaf-Wachrhythmus. Ungewohntes Klima, große Schwüle, große Temperaturschwankungen, ein neuer ungewohnter Schlafraum und Veränderungen des Bettes können den Schlafablauf beeinflussen. Auch ungewohnte Sinnesreize verhindern oft eine dem Schlaf förderlich Entspannung: Laute Geräusche, helles Licht und unangenehme Gerüche können störend wirken.

Schlafstörungen, die durch die genannten Faktoren ausgelöst werden, sind meist als physiologisch zu werten. Innerhalb weniger Tage, oft innerhalb weniger Stunden kann sich der Mensch an die veränderten Bedingungen anpassen und der Schlaf normalisiert sich wieder. - Dieser Anpassung sind Grenzen gesetzt. Der Lärm eines Preßluftbohrers zum Beispiel, der in unmittelbarer Nachbarschaft zeitweise zu hören ist, behält

auch noch nach Tagen seine Wirkung als Einschlafhindernis oder Weckreiz.

Die schlafstörende Wirkung der oben genannten Faktoren geht nicht parallel mit physikalisch meßbaren Größen, wie Temperatur, Feuchte, Lautstärke, Helligkeit. - Der Effekt des physikalisch gleichen Reizes ist individuell verschieden und wird auch vom einzelnen verschieden beantwortet.

Der Reizeffekt hängt ab von konstitutionellen Besonderheiten, von der jeweiligen vegetativen Ausgangslage des Betroffenen, aber auch von der psychischen Einstellung zu auftretenden Reizen innerhalb einer bestimmten Situation (z.B. gespannte Erwartungshaltung). Überspitzt formuliert heißt das:

"Der Affekt entscheidet, was stört." (102)

Ob die Außenreize von "anonymen Instanzen" oder von bestimmten Personen ausgehen, ob sie als vermeidbar oder unvermeidbar betrachtet werden, ob sie für den Schlafenden von Bedeutung sind oder nicht: Diese Faktoren sind wesentlich an der unter Umständen schlafstörenden Wirkung exogener Faktoren beteiligt.

Insofern läßt sich zwischen exogenen und psychoreaktiven Schlafstörungen keine scharfe Grenze ziehen.

Aus dem Verlauf einer Schlafstörung ergeben sich gewisse Hinweise: Exogene Schlafstörungen treten akut auf und verschwinden häufig innerhalb weniger Tage, sofern eben psychische Probleme und Affekte keine Rolle spielen.

Bleiben die Schlafstörungen unverändert bestehen oder nehmen sie noch an Intensität zu, so ist die Beteiligung einer psychischen Komponente anzunehmen.

1.3.1.2. Psychoreaktive Schlafstörungen können ausgelöst werden durch die verschiedensten akuten oder chronischen Konflikte oder seelischen Belastungen.

Diese psychoreaktiven Störungen werden sehr begünstigt durch einen "modernen" Lebensstil, der heute weit verbreitet ist: Zu geringe körperliche Auslastung, Reizüberflutung, Überernährung, Streß durch zu hohe Leistungsvorstellungen spielen eine Rolle. Außerdem wird oft die Entspannung als eine Möglichkeit gesehen, die Leistung nachher noch weiter steigern zu können.

Es ist kaum durch exakte Zahlen zu beweisen, aber doch anzunehmen, daß es durch eine Häufung solcher Belastungen zu einer Zunahme der psychoreaktiven Schlafstörungen kommt.

(102)

Diese Störungen sind auch im Zusammenhang mit anderen psychosomatischen Erkrankungen zu sehen, deren Entstehung auf gleiche oder ähnliche Belastungen zurückgeht.

Als auslösende Faktoren für eine psychoreaktive Schlafstörung wirken solche Probleme, die, ob akut oder chronisch, ungeklärt geblieben sind. Oft bleibt bei entsprechender Überbelastung tagsüber und abends keine Zeit zur Problembewältigung.

Die daraus resultierende Einschlaf- oder Durchschlafstörung ist aber noch nicht abgrenzbar gegenüber physiologischem Verhalten, denn es muß als normal angesehen werden, wenn psychisch belastende Erlebnisse nachts überdacht werden und eine Lösung gesucht wird.

Die Grenze wird dort erreicht, wo Dauer und Umfang der Schlafstörung in keinem Verhältnis zum Anlaß mehr stehen. Die Bezeichnung "neurotische Schlafstörung" ist dann angebracht, wenn die Erlebnisverarbeitung ausgeprägt gestört ist. (102)

Funktionelle Schlafstörungen - sowohl exogene wie psychoreaktive - können wesentlich verstärkt werden, wenn der Betroffene eine "Erwartungshaltung" einnimmt und seine Aufmerksamkeit verstärkt dem zu erwartenden Ereignis zuwendet. Das unbedingte Einschlafenwollen bewirkt dann genau das Gegenteil dessen, was man erreichen will.

Bei aller Selbstbeobachtung ist in paradoxer Weise die Selbstwahrnehmung der Schlafperioden beim Schlafgestörten herabgesetzt.

Der Mensch, besonders der schlafgestörte, kann seinen eigenen Schlaf und seine Bewußtseinslage nur schwer beurteilen.

Experimente von SHAPIRO (86) mit EEG-Registrierungen der ganzen Nacht zeigten, daß die untersuchten Versuchspersonen objektiv mehrere Stunden geschlafen hatten, obwohl sie am nächsten Morgen angaben, die ganze Nacht wachgelegen zu haben.

Anders ist die Selbstwahrnehmung des Schlafgesunden: Kurze

Wachperioden während des Nachtschlafes, die sich im EEG objektivieren lassen, verfallen der Amnesie.

Beim Schlafgestörten ist eine Bereitschaft vorhanden, seine Wachperioden zu registrieren, die er ständig fürchtet und auf die er schon wartet. Dieses Verhalten kann offenbar so geübt werden, bis es fixiert und eingeschliffen ist.

Die Therapie funktioneller Schlafstörungen ist bei psychoreaktiven Formen oft schwierig. Sie verlangt eine Reihe von Maßnahmen, die der Betroffene erst als notwendig akzeptieren muß. So ist eine Umstellung und Änderung der Lebensweise auf einen geregelten und sinnvolleren Tagesablauf schon aus beruflichen Gründen oft nicht möglich. Weiter sind physikalische Maßnahmen, eine psychotherapeutische Bemühung und medikamentöse Unterstützung des Schlafes zu erwägen. - In jedem Falle bedarf es einer individuell ausgerichteten Behandlung, die in der Praxis aus zeitlichen Gründen oft schwierig ist.

(102)

1.4. Schlaf und Medikamente

Im Jahre 1869 führte LIEBREICH das Chloralhydrat als Schlafmittel in die Therapie ein. 1902 wurde das Barbital (Veronal^R) synthetisiert, das 1903 von FISCHER und v. MERING zu therapeutischen Zwecken erstmals verwendet wurde.

Seitdem sind viele andere Substanzen gefunden und syntheti-

siert worden, die den Schlaf künstlich erzeugen oder ihn beschleunigt herbeiführen.

Die Zahl der heute gebräuchlichen Schlafmittel ist groß.

Als Mittel, die unter Umständen den Schlaf "herbeizwingen" können, sind sie heute mindestens im gleichen Maße wie die Schmerzmittel ein scheinbar notwendiger Bestandteil des modernen, zivilisierten Lebens geworden.

Eine Übersicht über die Schlafmittel soll die folgende Tabelle geben. (Zit. nach NETTER, modifiziert von BAUST (10)).

	Orale Dosis (g)	Wirkungs- dauer	
1. Barbitursäurederivate Phenobarbital (Luminal®) Cyclobarbitol (Phanodorm®) Heptobarbital (Medomin®) Pentobarbital (Nembutal®, Neodorm®) Hexobarbital (Evipan®) Thiopental (Trapanal®)	0,1-0,2 0,1-0,2 0,1-0,2 0,1 0,25-0,5 i.v.-Narkose	lang mittel kurz kurz sehr kurz sehr kurz	s. auch Tab. 2 sowie Abb. 2 und 6
2. Harnstoffderivate Carbromal (Adalin®) Bromisoval (Bromural®)	0,5-1,0 0,5-1,0	mittel kurz	
3. Carbinolsäurederivat Ethinamat (Valamin®)	1,0	kurz	
4. Chloralhydrat (Chloralhydrat®) Paraldehyd	0,25-0,6 2,0-5,0	lang lang	
5. Piperidinderivate Glutethimid (Doriden®) Methyprylon (Noludar®) Pyrrithyldion (Persedon®)	0,25-0,5 0,2-0,4 0,2-0,4		
6. Benzodiazepinderivate Nitrazepam (Mogadon®) Oxazepam (Adumbran®)	0,015-0,02 0,01-0,02		s. auch Abb. 3 bis 7
7. Chinazolderivate Methaqualon (Revonal®)	0,2-0,4		
8. Glykolderivat Meprobramat (Cyrpon®, Miltan®)	0,4-0,8		s. auch Abb. 6

Abb. 4: Gebräuchliche Schlafmittel

Die meisten der genannten Schlafmittel sind ihrer Grundwirkung nach Narkotika. Sie verursachen bei genügend hoher Dosierung einen Bewußtseinsverlust, aus dem man durch die übli-

chen Reize nicht erweckt werden kann. Diese Art von Schlaf ist deshalb mit Sicherheit nicht mit dem natürlichen Schlaf gleichzusetzen.

Die Anwendung der Narkotika als Schlafmittel beruht auf der Erfahrung, daß sie in geringen Dosen das Eintreten eines Zustandes begünstigen, der rein phänomenologisch mehr den natürlichen Schlaf ähnlich ist. (37)

In neuerer Zeit wurden Pharmaka entwickelt, die im Unterschied zu den Narkotika zunächst psychische Angst- und Spannungszustände dämpfen und daneben die Skelettmuskulatur entspannen. Diese Pharmaka werden als Tranquillantien bezeichnet.

Sie begünstigen den Eintritt des Schlafes, ihre Wirkungsweise unterscheidet sich aber von der der Narkotika. (100, 37)

Zur Gruppe der Tranquillantien gehören unter anderem:

Meprobamat, Benzodiazepinderivate wie Chlordiazepoxid, Diazepam, Oxazepam, Nitrazepam, Flurazepam. (100)

Die Abbildung 5 zeigt schematisch den Unterschied in der Wirkungsweise von Tranquillantien und Barbituraten auf den Schlaf.

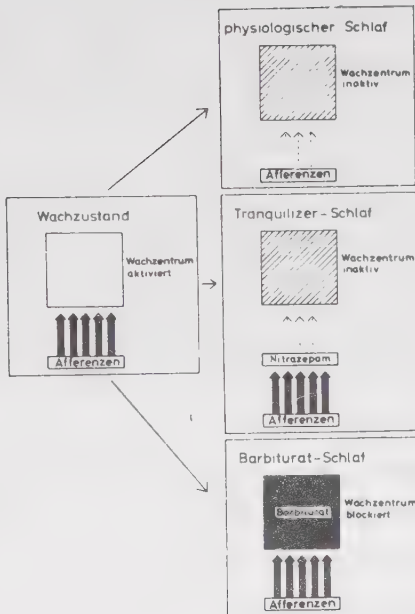


Abb. 5: Schematische Darstellung der Wirkungsweise von Schlafmitteln (Zitiert aus (37))

Beide Präparate (Nitrazepam und Cyclobarbitol) vermindern die Wachaktivität. Sie müssen also auf diejenigen Zentren des Gehirns wirken, die mit der Aufrechterhaltung des Wachzustandes oder der "Produktion" von Schlaf befaßt sind, wenn auch in unterschiedlicher Weise (37). HOFFMEISTER (1968) untersuchte zur Klärung dieser Frage die Funktion der Wachzentren unter der Wirkung der genannten Präparate. (37)

Normalerweise wird das Wachzentrum durch stärkere sensorische

Reize, wie zum Beispiel Geräusche oder Berührungen, so aktiviert, daß der Schlaf unterbrochen wird. Barbiturate vermindern die Reaktion der Wachzentren auf diese Reize oder heben sie sogar ganz auf. In ähnlicher Weise verhalten sich die Tranquillantien (s. Abb. 5).

Versucht man jedoch das Wachzentrum im Tierversuch ohne den Umweg über die sensorische Perzeption durch den direkten elektrischen Reiz zu aktivieren, so zeigt sich, daß die Barbiturate auch diese direkte Aktivierung hemmen, während die Tranquillantien vom Nitrazepam-Typ auch in hohen Dosen nahezu unwirksam sind. (103)

Daraus folgt, daß die Barbiturate die Aktivität des Wachzentrums durch direkte Einflußnahme vermindern. Die Wirkung des Nitrazepam kann jedoch, weil es keinen Einfluß auf die Aktivierbarkeit des Wachzentrums durch direkten Reiz ausübt, nicht durch einen Angriff am Wachzentrum selbst erklärt werden. Seine Wirkung muß also indirekter Art sein und kommt wahrscheinlich durch eine Hemmung der Übertragung von aktivierenden Reizen auf dieses Zentrum zustande. Das bedeutet, daß die schlaffördernde Wirkung der Tranquillizer in erster Linie eine Folge des Wegfalls von wacherhaltenden Afferenzen ist, während Barbiturate durch Dämpfung des Wachzentrums selbst den Schlaf hervorrufen. (Abb. 5)

Entsprechend der großen Zahl von Schlafmitteln gibt es zahlreiche Untersuchungen über den Einfluß der einzelnen Substanzen auf den Schlaf. - Hier stellt sich also die Frage, ob die

Schlafmittel der Absicht gerecht werden, mit der sie zumeist verschrieben werden, nämlich ob sie den gestörten Schlaf wieder normalisieren.

Die Frage ist also: "Verbessert" ein Schlafmittel wirklich den Schlaf? Die Antwort hängt ohne Zweifel davon ab, wie man den Begriff "Schlaf" definiert. Wenn diese Definition einen normalen Traumschlaf einschließt, so muß die Antwort für die Mehrzahl der Schlafmittel "nein" lauten.

Generell können bei Schlafmittelgaben gegenüber dem Normal-schlaf folgende Veränderungen festgestellt werden:

1. Der REM-Schlaf nimmt anfangs ab, kehrt jedoch nach längerer Schlafmittelgabe wieder zum Ausgangswert zurück.

Die Abnahme beruht auf einer Verlängerung der REM-Latenz (= die Zeit vom ersten Stadium 2 bis zum ersten REM-Stadium), und auf einer Verkürzung oder Unterdrückung der ersten beiden REM-Phasen.

2. Der Anteil an Tiefschlaf nimmt mit längerer Medikamentgabe fortschreitend ab.

3. Nach dem Absetzen eines länger eingenommenen Schlafmittels kommt es zu einer übernormalen Verlängerung des REM-Schlafes (= REM-rebound-effect), der mehrere Wochen anhalten kann. Dagegen normalisiert sich der Tiefschlaf ohne "rebound".

4. Zu Beginn der Schlafmitteleinnahme verlängert sich der Anteil des Leichtschlafes. Die Werte kehren bei längerer

Einnahme zum Ausgangswert zurück. Nach dem Absetzen nimmt der Leichtschlaf wegen des genannten Reboundphänomens wieder ab.

Im großen und ganzen wirken in therapeutischen Dosen alle Barbiturate, Methypylon, Diphenhydramin und Nitrazepam wie oben beschrieben auf den REM-Schlaf. (5, 22, 28, 29, 52, 75) Chloralhydrat, Flurazepam und Methaqualon lassen den REM-Schlaf weitgehend unbeeinflusst. (78, 53, 56, 46, 47) Das Stadium 4 wird im obigen Sinne beeinflusst von den Barbituraten, Gluthetimid und Flurazepam. (75, 47)

Die meisten der bekannten Schlafmittel verlieren schnell ihre Wirkung auf den Schlaf und die Schlafdauer.

Die Art, wie jedes einzelne Medikament auf den Schlaf wirkt, kann verschieden sein und gleiche Prozentzahlen der Schlafstadien können unter Umständen eine sehr verschiedene Wirkungsweise der einzelnen Schlafmittel verschleiern. (37)

Gibt man ein Schlafmittel über längere Zeit, so kehren die prozentualen Anteile der Schlafstadien - je nach verwendeter Dosis früher oder später - zu den Ausgangswerten zurück, wie sie ohne Medikation bereits bestanden haben.

Aber es treten auch neue Charakteristika auf:

Der Anteil an Stadium 4 (Tiefschlaf) ist erheblich vermindert und kann manchmal ganz verschwunden sein.

Manchmal kann eine bleibende REM-Schlafverminderung auftreten.

Es ist schwierig, die physiologische Bedeutung dieser Veränderungen richtig einzuschätzen, denn man weiß wenig über die Aufgaben der betroffenen Schlafstadien.

Die Ausgangssituation mancher Kranker ist die fast vollständige Schlaflosigkeit, man muß sich also bewußt sein, daß etwa nach einem Monat regelmäßiger Tabletteneinnahme die Schlafdauer wieder zum Ausgangswert vor jeder Therapie zurückkehrt. Zusätzlich hat sich dann der Betreffende an das Medikament gewöhnt, dessen Absetzung eine zusätzliche, unangenehme Veränderung des Schlafes bewirkt, mit Nebenwirkungen, die nicht zu vernachlässigen sind.

2. METHODIK

2.1. Auswahl der Versuchspersonen

Als Versuchspersonen wurden fünf Studentinnen und sechs Studenten ausgewählt. Die Versuchspersonen (Vpn) waren zwischen 20 und 34 Jahre alt (Durchschnittsalter = 26 Jahre).

Alle Vpn klagten über leichte Schlafstörungen, die sich in verzögertem Einschlafen und vermehrten Wachphasen während der Nacht subjektiv bemerkbar machten.

Zum Ausschluß einer organisch bedingten Schlafstörung wurden die Vpn vor Versuchsbeginn klinisch untersucht (Blutbild, Blutdruck, EKG mit Belastung, Urinstatus). Alle Vpn waren nach eigenen Angaben vor und während der gesamten Versuchszeit gesund.

Keine der Vpn hatte in den letzten vier Wochen vor dem Versuch Schlaf- oder Beruhigungsmittel genommen.

Um den unerwünschten Einfluß äußerer Faktoren auf den Versuchsablauf zu reduzieren, wurden alle Vpn gebeten, folgende Regeln einzuhalten:

1. In den Tagen vor Versuchsbeginn und während des laufenden Versuches einen geregelten Tagesablauf und regelmäßige Schlafzeiten einzuhalten.
2. Am Tage vor einer Registrierung und am Versuchstag keinen Alkohol zu trinken.
3. Den Genuß von Kaffee und schwarzem Tee auf den Vormittag

zu beschränken.

4. Das Rauchen nach Möglichkeit zu beschränken.
5. Keine Tabletten einzunehmen.
6. Außergewöhnliche körperliche, geistige und seelische Belastungen zu vermeiden.

2.2. Versuchsplan

Der gesamte Versuch dauerte 24 Tage. Die Vpn wurden gebeten, während dieser Zeit täglich vor dem Schlafengehen und nach dem Aufwachen einen Fragebogen auszufüllen (siehe 3.5. Fragebogenauswertung). Die ersten sechs Tage dienten dazu, relativ konstante Ausgangsbedingungen für die Experimente zu gewährleisten.

Alle Vpn schliefen insgesamt fünf Nächte im Laboratorium. Die Laboratoriumsuntersuchungen begannen mit drei aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflaboratorium. Die erste Nacht diente der Eingewöhnung, um den sogenannten "first night effect" auszuschalten.

Die Versuchsperson wurde jeweils eine halbe Stunde vor ihrer gewohnten Schlafzeit ins Labor gebeten. Sämtliche Vorbereitungen wurden in der Eingewöhnungsnacht genauso vorgenommen wie in den Registriernächten. Die Ableitelektroden wurden nach einem zuverlässigen und erprobten Verfahren in ca. 20 Minuten angelegt. Unmittelbar danach begann die Registrierung.

Zur Kontrolle der Versuchsbedingungen wurde in der ersten Nacht etwa eine halbe Stunde registriert, anschließend wurde die Registrierung ohne Wissen der Vpn ausgeschaltet.

Zur Ermittlung der Ausgangsbedingungen wurde die Schlaftiefenkurve der zweiten Nacht im Laboratorium herangezogen:

1. Registrierung = 1. Bedingung = Leernacht = LN

In der dritten Nacht schlief die Vp unter den gleichen Bedingungen im Laboratorium, mit einer Ausnahme: Eine halbe Stunde vor Registrierbeginn wurde eine Tablette OMCA-Nacht^R verabreicht. Danach erfolgte die zweite Registrierung:

2. Registrierung = 2. Bedingung = ON 1

Die folgenden 7 Nächte schlief die Vp wieder zuhause. Während dieser Zeit nahm die Vp jeden Morgen ein Dragée OMCA^R und jeden Abend eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen eine Tablette OMCA-Nacht^R. Die neunte und zehnte Nacht mit Medikation (= die 11. und 12. Nacht von der Eingewöhnungsnacht an gerechnet) schlief die Vp dann wieder im Labor. Die 11. Nacht diente der nochmaligen Eingewöhnung, in der 12. Nacht wurde zum drittenmal registriert:

3. Registrierung = 3. Bedingung = ON 10

Nach der 10. Tablette OMCA-Nacht wurde kein Medikament mehr verabreicht. Jeder Proband erhielt damit zehn Tabletten von OMCA-Nacht und neun Dragées OMCA.

2.3. Registrierbedingungen und Auswertung

2.3.1. Registrierbedingungen

Die Vpn schliefen in einer lärmisolierten Klimakammer, in der lediglich die Lüftungsgeräusche der Kammer zu hören waren, die durchschnittlich mit 34 dB(A) gemessen wurden.

Die Raumtemperatur wurde am ersten Abend von jeder Vp frei gewählt und war dann während der fünf Labornächte für jede Vp konstant. Sie schwankte zwischen 18 und 21 Grad Celsius je nach Wunsch der einzelnen Vp.

Die relative Luftfeuchte war immer auf 50 % eingestellt, ebenso lag die Ventilation der Kammer immer bei 50 % der maximal möglichen Luftumwälzung, so daß sich diese Luftbewegung nicht störend bemerkbar machte.

Um den subjektiv störenden Eindruck eines kahlen Labors zu vermeiden, wurde die Kammer wohnlich gestaltet mit Nachttisch, Lampe, Kleiderablage und Bildern. Da im Schlafraum völlige Dunkelheit herrschte, wurde ein schwaches Nachtlit unter dem Bett eingebaut, das die Vpn nach Belieben an- und abschalten konnten. Der Kontakt zum Versuchsleiter wurde über eine Klingel und ein Telefon hergestellt, so daß die Vpn jederzeit die Möglichkeit hatten, den Versuchsleiter zu rufen.

Das Versuchsbett wurde speziell angefertigt. Es bestand aus einer Konstruktion von zwei gegeneinander beweglichen Stahlrahmen. Die Bettbewegungen konnten dabei über Dehnungsmeßstreifen in allen drei Dimensionen erfaßt werden. Im Versuch

wurde das Aktogramm der Hoch-Tief-Bewegungskomponente über einen Beckman-S-I-Dynographen zusätzlich zu den anderen Registrierungen auf dem Elektroencephalographen mit aufgezeichnet.

Die EEG-Ableitung erfolgte über Silberhütchen-Elektroden mit einem Durchmesser von 9 mm, die mit Kollodium auf die vorher mit Alkohol gereinigte Kopfhaut geklebt wurden. Die Elektroden für EOG, EMG und Zentralelektrode (= Erdung) bestanden aus Silberplättchen, die mit einer Polyäthylenfassung versehen waren. Diese Elektroden wurden mit Kleberingen auf die Haut aufgebracht.

Im einzelnen wurden folgende Ableitungen gewählt:

1. Elektroencephalogramm (= EEG) parietal rechts gegen Mastoid links.
2. EEG parietal links gegen Mastoid rechts.
3. Elektrooculogramm (= EOG) links: Äußerer linker Augenwinkel gegen linkes Mastoid.
4. EOG rechts: Äußerer rechter Augenwinkel gegen linkes Mastoid.
5. Elektromyogramm (= EMG) submental: Zwei Elektroden im Abstand von 3-4 cm.
6. Aktogramm der Hoch-Tief-Bewegungen über das Aktogrammbett (s.o.).

Unmittelbar nachdem die Elektroden angelegt waren, begab sich die Vp zu Bett. Die Registrierung begann etwa 2 Minuten da-

nach und lief ununterbrochen, bis zum spontanen Erwachen der Vp am nächsten Morgen.

Die Ableitungen wurden registriert auf einem 8-Kanal-Elektroencephalographen der Fa. SCHWARZER.

Der Papiervorschub betrug immer 1 cm/s, die Amplitude wurde stets auf 8 mm pro 50 μ Volt geeicht für das EEG und EOG, für das EMG war die Eichung 6 mm pro 20 μ Volt.

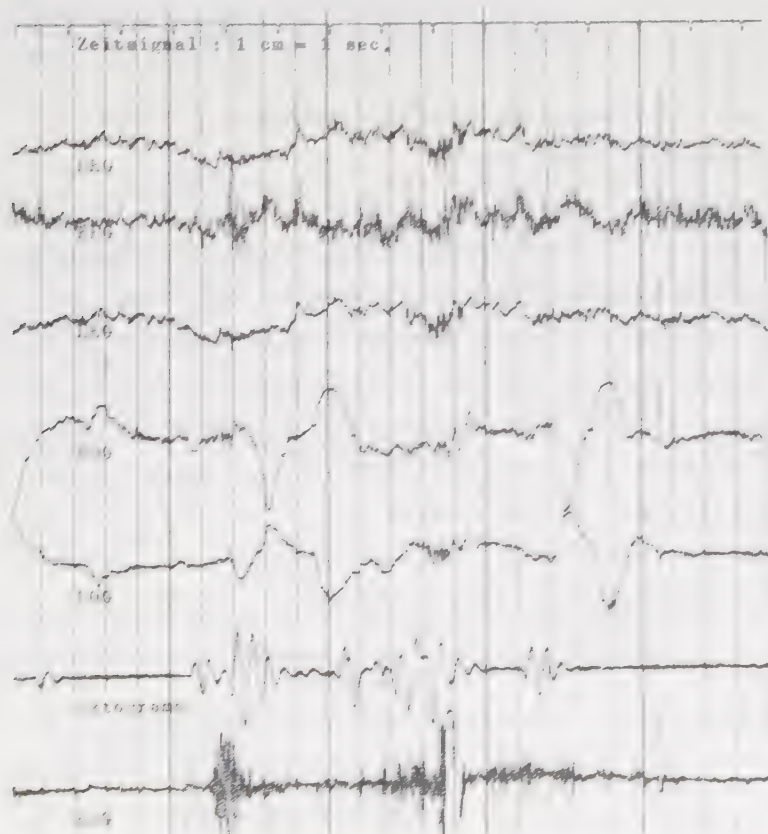


Abb. 6: Ausschnitt einer Originalregistrierung mit dem SCHWARZER-Elektroencephalographen.

2.3.2. Die Auswertung der EEG-Bücher erfolgte visuell. Als Bewertungsschema diente die international übliche Einteilung der Schlafstadien nach RECHTSCHAFFEN und KALES (79). Das Schlafstadium wurde jeweils für jede halbe Minute bestimmt, was bei der gewählten Registriergeschwindigkeit von 1 cm/s genau einem Blatt (30 cm) des Registrierpapiers entsprach.

Die Ergebnisse wurden über Lochkarten der elektronischen Datenverarbeitung zugeführt. Die Auswertung erfolgte auf dem TR 440 des LEIBNIZ-Rechenzentrums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München.

Die Ergebnisse der Berechnungen wurden zeichnerisch und über Druckerprotokoll ausgegeben. Die Ergebnisse werden zum Teil anhand der Computerzeichnungen besprochen, auf signifikante Ergebnisse der durchgeführten statistischen Berechnungen wird jeweils hingewiesen. Für die statistischen Berechnungen wurden benutzt der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen und der t-Test für Paardifferenzen. Eine Prüfung der Daten auf Normalverteilung wurde nicht durchgeführt.

2.3.3. Die Schlaftiefe wurde nach dem Manual von RECHTSCHAFFEN und KALES bestimmt:

Schlafstadium 0 = Wachstadium: Mehr als 50 % Alphawellen einer Frequenz von 7-12/s, pro Auswertungseinheit.

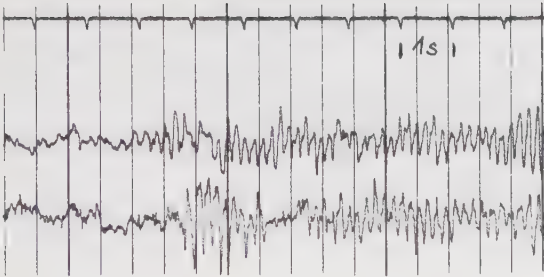


Abb. 7: Schlafstadium 0

Schlafstadium 1: Einschlafstadium

EEG mit niedriger Amplitude, gemischte Frequenzen, mit überwiegender 2-7/s-Aktivität. Insgesamt weniger als 50 % α -Rhythmus (8-12/s) pro Auswertungseinheit. Es dürfen keine Schlafspindeln (s.u.) und keine K-Komplexe (s.u.) vorkommen. Sogenannte Vertex-sharps treten auf mit einer maximalen Amplitude von 200 μ Volt.

Der Übergang von Stadium 0 zu Stadium 1 ist charakterisiert durch eine generelle Verlangsamung des EEG sowie durch sogenannte "slow eye movements" von 2-4 s Dauer.

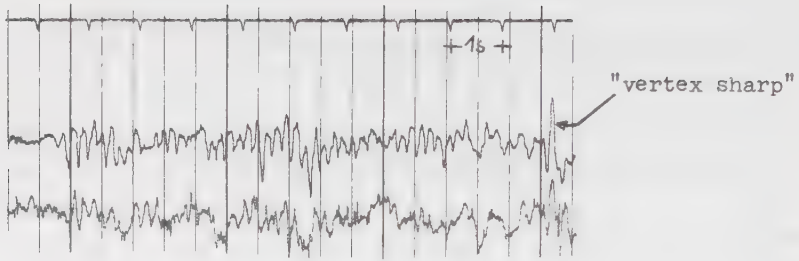


Abb. 8: Schlafstadium 1

Schlafstadium 2: Leichter Schlaf

Es treten Schlafspindeln auf, die eine Frequenz von 12-14/s haben und mindestens 0,5 s dauern. Auch K-Komplexe können auftreten (siehe EEG-Beispiel: der Pfeil markiert einen K-Komplex).

Langsame Wellen (= slow waves) können auftreten mit einer Frequenz von 2-4/s und hoher Amplitude, jedoch dürfen pro Auswertungseinheit höchstens 20 % "slow waves" vorkommen.

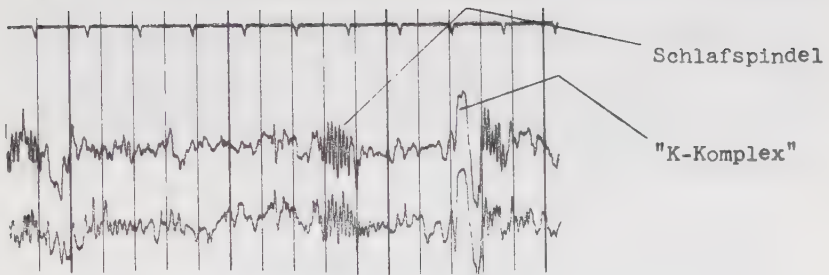


Abb. 9: Schlafstadium 2

Schlafstadium 3 = Mittlerer Tiefschlaf

Dieses Schlafstadium ist definiert durch ein EEG, in dem mindestens 20 %, aber nicht mehr als 50 % der Auswertungseinheit aus "slow waves" bestehen, die eine Frequenz von 0,5 bis 3 pro Sekunde haben, sowie eine Amplitude von mindestens 75 μ Volt. Vereinzelt können Schlafspindeln auftreten.

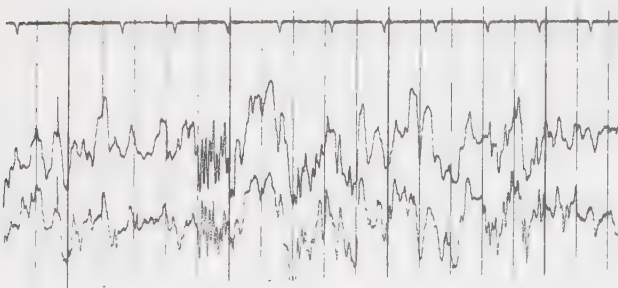


Abb. 10: Schlafstadium 3

Schlafstadium 4 = Tiefschlaf

Stadium 4 ist definiert durch ein EEG, in dem mehr als 50 % aus langsamen Wellen bestehen, mit einer Frequenz und Amplitude wie für Stadium 3 beschrieben. Auch hier können Schlafspindeln vorkommen, entscheidend ist nur der Anteil an langsamen Wellen.

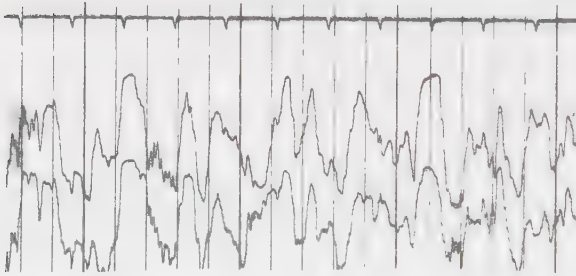


Abb. 11: Schlafstadium 4

Schlafstadium 5 = Traumschlaf = Paradoxalschlaf = REM-Schlaf

Das EEG gleicht weitgehend dem von Stadium 1, jedoch gibt es keine "vertex sharps", die α -Aktivität hat meist höhere Amplitude und geringere Frequenz (1-2/s geringer).

Man findet initial häufig sogenannte "saw-tooth-waves" (= Sägezahnwellen). Charakteristisch sind die schnellen Augenbewegungen (= rapid eye movements) und die EMG-Amplitude von fast null.

Das Registrierbeispiel zeigt alle aufgeführten Charakteristika des REM-Schlafes.

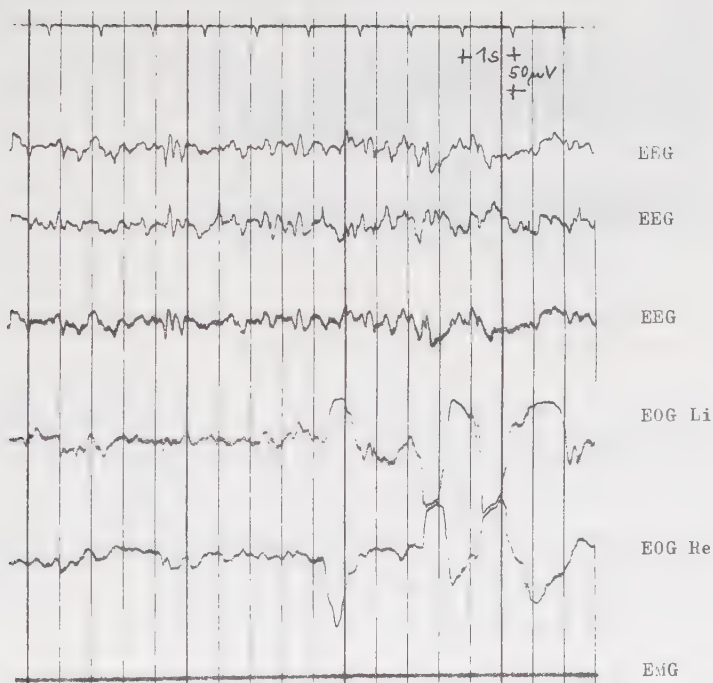


Abb. 12: Schlafstadium 5 = REM-Schlaf

Schlafstadium 6 = "Movement time" (MT)

Sind mehr als 50 % eines Auswertungsabschnittes von Bewegungen bzw. Muskelartefakten überlagert, so wird dieser als MT

gewertet, d.h. man kann diesen Abschnitt nicht einem bestimmten Schlafstadium zuordnen.

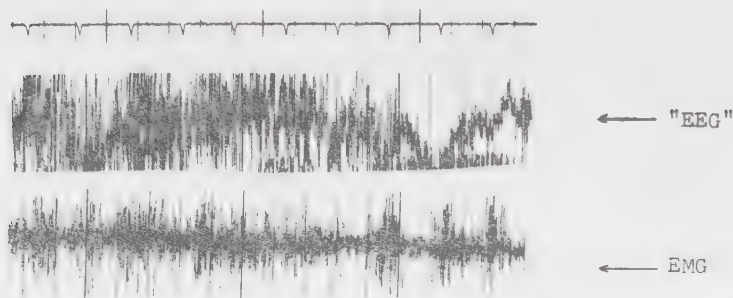


Abb. 13: Movement time = Schlafstadium 6

Zusätzlich wurde noch als "Schlafstadium" das Registrierdefizit berücksichtigt (RD). Das RD bezeichnet die Zeiten, während der keine Registrierung erfolgen konnte. RD trat aus technischen Gründen auf, wie Farbpapierwechsel, Kanalumstellung, Aussetzen des Papiervorschubes, oder wenn eine Vp die Toilette aufsuchen mußte.

Das Aktogramm geht nicht direkt in die Auswertung ein, es erlaubt jedoch eine genauere Differenzierung der Schlafstadien. So ist es vor allem bei den Übergängen der Stadien 1 und 2 in das Stadium 5 und bei Beendigung des Stadiums 5 wichtig, eine Bewegung genau registriert zu sehen, da die Beurteilung des folgenden Stadiums davon abhängt (s. Manual von Rechtschaffen

und Kales (79)).

Die Abbildungen 7 - 13 sind Ausschnitte aus Originalregistrierungen mit dem SCHWARZER-8-Kanal-Elektroencephalogrammen.

3. ERGEBNISSE

Von allen 33 ausgewerteten Schlafregistrierungen wurde eine Computerzeichnung angefertigt. Eine Erläuterung der Zeichnungen sei anhand der ersten Schlafregistrierung der Vp 1 gegeben.



Abb. 14: Schlaftiefenkurve VP 1, Bedingung 1

Der Text unter der Abszisse bezeichnet zunächst in Kurzform die Versuchsreihe (hier ON = OMCA-Nacht), anschließend die Nummer der jeweiligen Versuchsperson. Dann folgt die Bezeichnung der Bedingung, unter der die Registrierung vorgenommen wurde (hier war es Bedingung 1 = LN). Außerdem sind noch Datum und Uhrzeit der Registrierung aufgezeichnet.

Auf der Ordinate sind die Schlafstadien 0 - 4 aufgetragen, entsprechend der in 2.3.3. beschriebenen Schlafstadieneinteilung. Senkrechte Striche auf der Abszisse bezeichnen halbe Minuten, die infolge von Muskelartefakten in den EEG-Ableitungen nicht als ein bestimmtes Schlafstadium eingeteilt werden konnten (MT = movement time, s. 2.3.3.). Die Phasen des paradoxalen Schlags werden als verdickte Balken in Höhe des

Stadium 1 dargestellt.

Technisch bedingte Registriererausfälle werden als Verdickung der Abszisse dargestellt. Auf der Abszisse ist außerdem die Zeit in Stunden ab Registrierbeginn aufgetragen. Über der Schlaftiefenkurve sind die Schlafzyklen eingezeichnet und ihre Dauer in Minuten angegeben.

Die Interpretation der Abbildung:

Unter Bedingung 1 = LN lag die Vp zunächst fast eineinhalb Stunden wach, bevor sie einschlief. Der nachfolgende Schlaf zeigt einen normalen zyklischen Verlauf mit fünf REM-Phasen. Die erste REM-Phase tritt 52 min. nach dem Einschlafen auf, was eine relativ kurze Latenz darstellt. Die Dauer der aufeinanderfolgenden REM-Phasen zeigt eine zunehmende Tendenz. Auffallend ist hier noch der Tiefschlaf (Stadium 4) unmittelbar vor dem abrupten Aufwachen. Der gesamte Schlafablauf enthält eine Wachphase.

Zwei weitere Beispiele der selben Vp 1 (ON 1 und ON 10) sollen zur weiteren Erläuterung dienen.

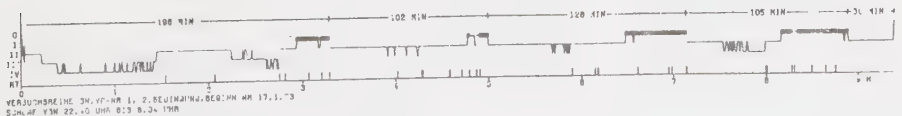


Abb. 15: Vp 1, Bed. 2 = ON 1

Hier schläft die Vp sofort ein und hat nach 23 min bereits den Tiefschlaf erreicht. Die REM-Latenz ist erheblich größer als in LN, sie beträgt jetzt 175 min.. Die ersten beiden Traumphasen sind stark verkürzt. Insgesamt treten 4 REM-Phasen auf. Stadium 3 und 4 werden nicht mehr so oft erreicht wie in LN, in der zweiten Schlafhälfte überwiegt Stadium 2 deutlich.

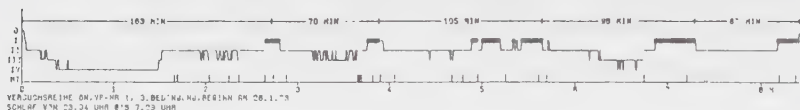


Abb. 16: Vp 1, Bed. 3 = ON 10

Die REM-Latenz beträgt hier 157 min., auffallend ist der lange, ununterbrochene Tiefschlaf von 65 min. im ersten Zyklus. Die beiden ersten REM-Phasen sind weiterhin verkürzt im Vergleich zu LN, die dritte REM-Phase ist mehrmals unterbrochen.

3.1. Registrierdauer und Schlafdauer

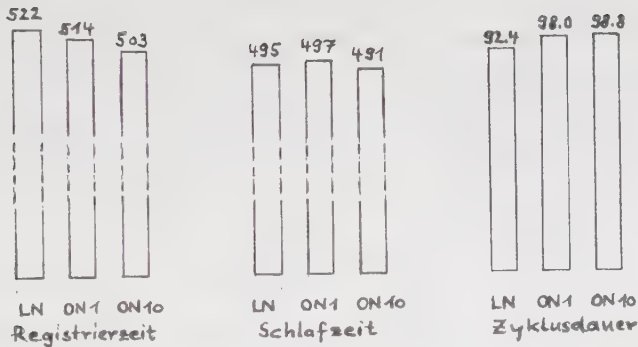


Abb. 17: Darstellung von Registrierdauer, Schlafdauer und Zyklusdauer, aufgeschlüsselt nach den drei Bedingungen. Angegeben sind die Durchschnittswerte in Minuten.

Die Medikation verlängerte die Registrierzeit nicht. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen sind nicht signifikant.

Registrierdauer: Durchschnitt, geringste Dauer, größte Dauer

LN	: 522 min,	469 min,	583 min
ON 1	: 514 min,	430 min,	635 min
ON 10	: 503 min,	415 min,	636 min

Die Schlafdauer ist definiert als die Zeit vom ersten Auftreten des Stadiums 2 bis zum Ende der Registrierzeit.

Es ergaben sich folgende Durchschnittswerte:

LN: 494,9 min, ON 1: 496,8 min, ON 10: 491 min

In der folgenden Tabelle finden sich zur Verdeutlichung individueller Schwankungen die Registrierzeiten der Einzelversuche aller elf Vpn.

Tabelle 1: Registrierzeiten aller elf Vpn unter den drei Bedingungen. Die Werte sind in Minuten angegeben.

Vp-Nr.	LN	ON 1	ON 10
1	543	564	505
2	479	464	415
3	527	492	532
4	469	494	425
5	583	575	484
6	532	525	477
7	508	430	482
8	569	464	534
9	470	560	482
10	564	635	606
11	536	498	636

3.2. Schlafzyklen

Als Schlafzyklus ist definiert die Zeit vom Ende einer REM-Phase, d.h. vom Auftreten eines anderen Stadiums als Stadium 5, bis zum Ende der nächsten REM-Phase. Der erste Schlafzyklus wurde berechnet vom ersten Auftreten des Stadiums 2 bis zum Ende der ersten REM-Phase. In den Computerzeichnungen der

Schlafstiefenkurve ist im Gegensatz dazu der erste Zyklus eingezeichnet von Beginn der Registrierung an. In der Durchschnittswertberechnung ist der erste Zyklus mit seinem Wert nach der Definition vom ersten Stadium 2 an einbezogen.

Die Berechnung der durchschnittlichen Zykluslänge aller vollständigen Zyklen (nach obiger Definition) ergab folgende Werte:

LN = 92,4 min, ON 1 = 98,0 min, ON 10 = 98,8 min

Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Die Zahl der vollständigen Zyklen beträgt pro Nacht über alle Vpn gemittelt: LN = 5,3, ON 1 = 4,7, ON 10 = 4,7

Die nächste Abbildung zeigt die Dauer der Schlafzyklen 1 - 4 (Durchschnitt aller elf Vpn), aufgeschlüsselt nach den drei Bedingungen. Der fünfte Zyklus wurde nicht von allen Vpn erreicht, die Mittelwerte sind daher in der Abbildung nicht dargestellt.

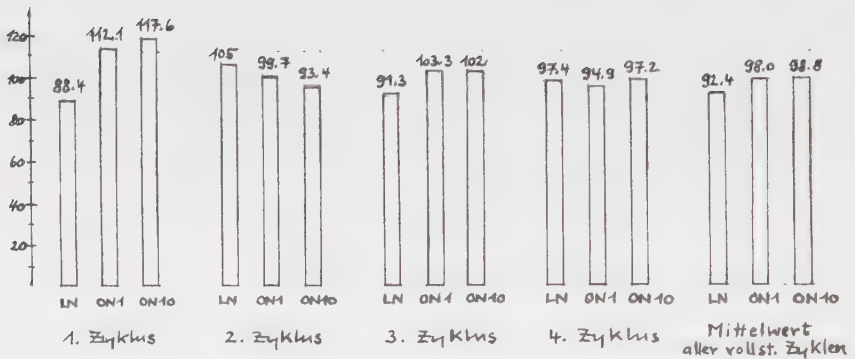


Abb. 18: Darstellung der durchschnittlichen Zykluslänge der Zyklen 1 - 4, rechts außen zum Vergleich die Durchschnittswerte aller Zyklen (Werte in Minuten).

Die Unterschiede in den Zykluslängen der drei Bedingungen sind mit einer Ausnahme nicht signifikant. Der Vergleich der Länge des ersten Zyklus von LN mit dem ersten von ON 10 ergibt eine signifikante Verlängerung in ON 10 ($p < 0,05$). Der erste Zyklus von ON 1 ist gegenüber LN ebenfalls verlängert, jedoch nicht signifikant. Diese Verlängerung des ersten Zyklus stimmt überein mit der Verlängerung der REM-Latenz (siehe 3.4.9.).

Die Signifikanzberechnungen für die Anzahl der vollständigen Zyklen ergaben, daß in ON 10 im Vergleich zu LN signifikant

weniger vollständige Zyklen vorhanden waren. Obwohl der Absolutwert von ON 1 mit dem von ON 10 übereinstimmt, zeigt sich zwischen LN und ON 1 kein signifikanter Unterschied.

3.3. Schlafstadienwechsel

3.3.1. Anzahl der Schlafstadienwechsel

Berechnet wurde die Gesamtzahl der Schlafstadienwechsel pro Bedingung (Durchschnitt aller Vpn). Die Absolutwerte wurden umgerechnet in Stadienwechsel pro Stunde. (Stadienwechsel = SW)

Die Werte: LN = 88,0 SW in 522 min = 10,1 / h
ON 1 = 83,4 SW in 514 min = 9,7 / h
ON 10 = 82,8 SW in 503 min = 9,8 / h

Zwischen den Bedingungen bestehen mit einer Ausnahme keine signifikanten Unterschiede: Der Vergleich der ersten Registrierstunde von LN und ON 10 zeigt, daß in ON 10 signifikant mehr Schlafstadienwechsel auftreten. ($p < 0,05$)

3.3.2. Die Stadien, die dem Rem-Schlaf vorausgehen

Es wurde geprüft, welche Schlafstadien dem REM-Schlaf unmittelbar vorausgehen. Dabei ergaben sich für die drei Bedingungen folgende Werte:

LN: Bei 56 REM-Phasen (11 Vpn): 7 mal = 12,5 % Stadium 1
44 " = 78,5 % Stadium 2
5 " = 9,0 % Stadium 3

ON 1 : Bei 50 REM-Phasen (11 Vpn): 6 mal = 12 % Stadium 1
44 " = 88 % Stadium 2

ON 10: Bei 53 REM-Phasen (11 Vpn): 5 mal = 9,4 % Stadium 1
48 mal = 90,6 % Stadium 2

Insgesamt ging den REM-Phasen voraus:

Bei 159 REM-Phasen 18 mal = 11,3 % das Stadium 1
136 " = 85,5 % das Stadium 2
5 " = 3,2 % das Stadium 3

Die Stadien 0 und 4 gingen nie unmittelbar einer REM-Phase voraus.

3.4. Schlafstadien

Die nächste Abbildung gibt eine Übersicht über die durchschnittliche Schlafstadienverteilung in allen drei Bedingungen.

Anschließend werden alle Stadien einzeln dargestellt und unter den drei Bedingungen miteinander verglichen.

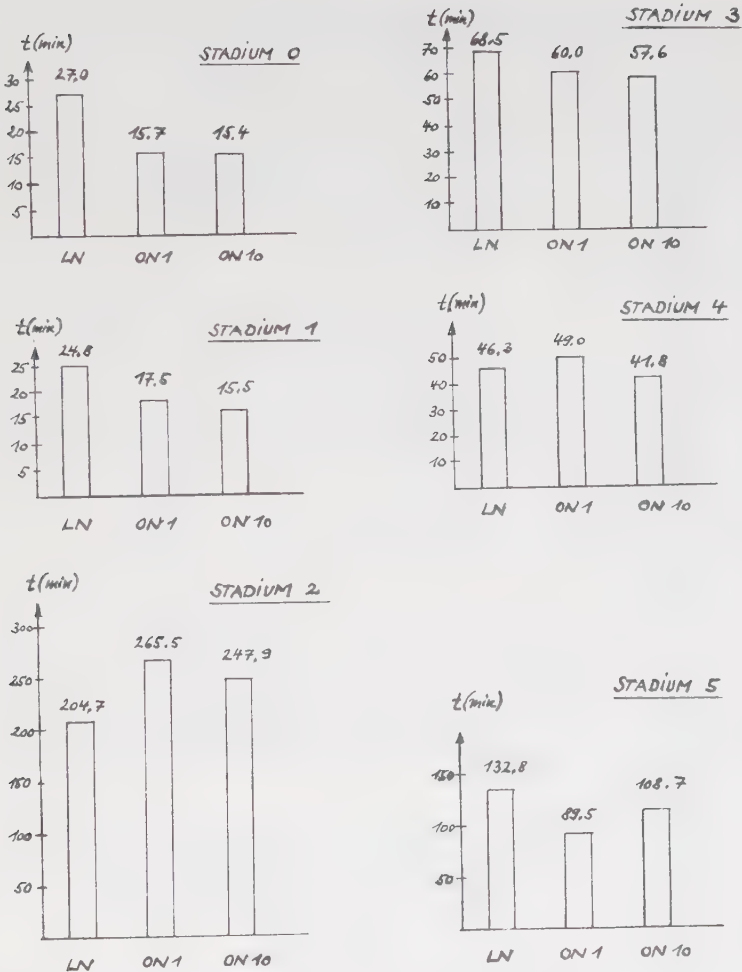


Abb. 19: Darstellung der Schlafstadienverteilung in min.. Es ergeben sich Signifikanzen, die jeweils bei der Besprechung der einzelnen Stadien dargestellt werden.

3.4.1. Schlafstadium 0 = Wachstadium

1. Stunde	18.5	11.1	8.3	1. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
2. Stunde	3.1	2.6	0.6	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	0.3	0.0	0.0	3. Stunde	0.5000	0.5000	1.0000
4. Stunde	0.8	0.0	1.4	4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
5. Stunde	0.1	0.0	0.6	5. Stunde	1.0000	0.5000	0.5000
6. Stunde	1.1	0.0	0.8	6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	27.0	15.7	15.4	Gesamtnacht	0.5000	0.5000	0.5000
1.-2. Stunde	21.5	13.7	8.9	1.-2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-3. Stunde	21.8	13.8	8.9	1.-3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-4. Stunde	22.6	13.8	10.3	1.-4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-5. Stunde	22.7	13.8	10.9	1.-5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-6. Stunde	23.9	13.9	11.7	1.-6. Stunde	0.5000	0.5000	0.500
LN	ON 1	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3	

Tabelle 2.

Die linke Hälfte der Tabelle gibt die Absolutwerte des Stadiums 0 in der gesamten Registrierzeit an, aufgeschlüsselt nach den drei Bedingungen. Im einzelnen sind angegeben die Werte in den Stunden 1-6, in der Gesamtnacht und in Zusammenfassungen der Stunden 1 mit 2 bis 1 mit 6.

Die rechte Hälfte der Tabelle zeigt die zugehörigen Signifikanzberechnungen nach dem t-Test. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der drei Bedingungen errechnet werden.

Die Wachphasen (Stadium 0) wurden besonders in der ersten Registrierstunde beobachtet als Zeichen des Einschlafvorganges.

Betrachtet man Stadium 0 über die ganze Registrierzeit, so

erhält man folgende Werte: LN = 27,0 min = 5,2 % der RZ

ON 1 = 15,7 min = 3,1 % der RZ

ON 10 = 15,4 min = 3,0 % der RZ

Hierbei sind auch die individuell stark wechselnden Wachphasen vor Beginn des Schlafes enthalten.

Berechnet man die Wachphasen in den ersten sechs Stunden der Schlafzeit, so ergibt sich ein ganz anderes Bild:

Stadium 0 während der Schlafstunden 1 - 6: LN = 3,5 min

ON 1 = 0,2 min

ON 10 = 2,9 min

Im Vergleich LN gegen ON 1 ergibt sich eine signifikante Verkürzung der Wachphasen in ON 1 ($p < 0,05$). Nach zehn Tagen Medikation war diese Wirkung nicht mehr nachweisbar: Die Wachphasen der ersten sechs Schlafstunden zeigen im Vergleich LN gegen ON 10 keinen signifikanten Unterschied mehr.

Die Berechnung der Wachphasen in der gesamten Schlafzeit ergibt folgende Werte: LN = 5,5 min

ON 1 = 2,0 min

ON 10 = 6,6 min

Hier ergibt sich also nach der initialen Reduzierung der Wachphasen in ON 1 ein Anstieg in ON 10 über den Wert von LN hinaus. Der Anstieg in ON 10 ist signifikant gegenüber ON 1.

Die Wachphasen in der Zeit ab der 6. Schlafstunde betragen:

LN = 2,0 min, ON 1 = 1,8 min, ON 10 = 3,7 min

Für diese Werte wurden keine Signifikanzberechnungen durchgeführt. Es zeigt sich aber, daß nach der zehntägigen Medikation die Wachphasen in den Morgenstunden vermehrt auftreten, während der Unterschied zwischen LN und ON 1 sehr gering ist.

1. Stunde	0.0	0.1	0.1	0.1	1. Stunde	1.0000	1.0000	0.5000
2. Stunde	0.0	0.0	0.0	0.0	2. Stunde	1.0000	1.0000	1.0000
3. Stunde	0.3	0.0	0.0	0.0	3. Stunde	0.5000	0.5000	1.0000
4. Stunde	0.8	0.0	0.0	1.5	4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
5. Stunde	0.1	0.0	0.0	0.5	5. Stunde	1.0000	0.5000	0.5000
6. Stunde	2.3	0.0	0.0	0.7	6. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
Gesamtnacht	5.5	2.0	6.6		Gesamtnacht	0.5000	0.5000	0.0500
1.-2. Stunde	0.0	0.1	0.1	0.1	1.-2. Stunde	1.0000	1.0000	0.5000
1.-3. Stunde	0.3	0.1	0.1	0.1	1.-3. Stunde	0.5000	1.0000	0.5000
1.-4. Stunde	1.1	0.2	1.6	1.6	1.-4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-5. Stunde	1.2	0.2	2.1	2.1	1.-5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-6. Stunde	3.5	0.2	2.9	2.9	1.-6. Stunde	0.0500	0.5000	0.5000
LN	ON 1	ON 10			Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 3.

Die linken Tabellen zeigen die Absolutwerte des Stadiums 0 in der Schlafzeit für jede Bedingung. Hier ergibt sich zwischen ON 1 und ON 10 für die Gesamtnacht ein signifikanter Unterschied: In ON 10 ist das Stadium 0 mit 6,6 min signifikant ($p 0,05$) häufiger als in ON 1 mit 2,0 min.

In LN war in den ersten 6 Schlafstunden das Stadium 0 mit 3,5 min signifikant häufiger ($p 0,05$) als in ON 1.

3.4.2. Schlafstadium 1 = Einschlafstadium

Für die Einschlafphase wurde unter der Medikation eine Verminderung beobachtet. Zunächst die Ergebnisse der Berechnungen für die gesamte Registrierzeit:

Stadium 1: LN = 24,8 min = 4,8 %
ON 1 = 17,5 min = 3,4 %
ON 10 = 15,5 min = 3,0 %

Obwohl die Differenzen prozentual geringer sind als die entsprechenden Differenzen im Wachstadium, ergeben sich bei den statistischen Berechnungen signifikante Unterschiede im Vergleich der LN mit den beiden anderen Bedingungen.

So ist das Stadium 1 in ON 1 gegenüber LN signifikant verringert in der Gesamtnacht ($p < 0,05$). Ferner ergeben sich im Vergleich von Bedingung 1 mit Bedingung 2 signifikante Unterschiede in den ersten 6 Stunden der Registrierzeit:

LN: ON 1 = 15,6:10,5 min ($p < 0,01$).

Noch deutlicher ausgeprägt sind die Unterschiede im Vergleich von LN mit ON 10. Hier ergibt sich zwar für die gesamte Registrierzeit gesehen kein eindeutig signifikanter Unterschied ($p < 0,1$), aber im Vergleich der Zusammenfassungen der Stunden 1 mit 2 bis 1 mit 6 zeigen sich signifikante Unterschiede.

Die Werte in allen Einzelheiten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen. Erwähnt sei hier der Vergleich zwischen LN und ON 10 für Stadium 1 in den ersten 6 Stunden der Registrierzeit:

LN : ON 10 = 15,6 : 8,5 min ($p < 0,01$).

1. Stunde	4.1	2.9	2.7	1. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
2. Stunde	1.7	1.3	0.7	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	1.2	0.8	0.2	3. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
4. Stunde	3.6	1.5	1.0	4. Stunde	0.5000	0.0500	0.5000
5. Stunde	1.4	2.0	1.2	5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
6. Stunde	3.5	2.1	2.7	6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	24.8	17.5	15.5	Gesamtnacht	0.0500	0.1000	0.5000
1.-2. Stunde	5.8	4.2	3.5	1.-2. Stunde	0.5000	0.0200	0.5000
1.-3. Stunde	7.0	5.0	3.7	1.-3. Stunde	0.5000	0.0100	0.5000
1.-4. Stunde	10.7	6.4	4.7	1.-4. Stunde	0.1000	0.0010	0.5000
1.-5. Stunde	12.0	8.4	5.9	1.-5. Stunde	0.5000	0.0050	0.5000
1.-6. Stunde	15.6	10.5	8.5	1.-6. Stunde	0.0500	0.0100	0.5000
	LN	ON 1	ON 10	Vergleich	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 4:

Die Tabelle 4 zeigt die Absolutwerte des Stadiums 1 in der gesamten Registrierzeit und die Signifikanzberechnungen im Vergleich der einzelnen Bedingungen.

Die Unterschiede zwischen LN und ON 1 bei Stadium 1 in der Gesamtnacht sind signifikant.

Während sich im Vergleich 1-2 nur in der Gesamtnacht und in der 1. - 6. Stunde signifikante Verminderungen des Stadiums 1 in ON 1 ergeben, treten im Vergleich 1-3 in den Zusammenfassungen der Stunden 1 mit 2 bis 1 mit 6 jeweils signifikante Unterschiede auf, außerdem noch im Vergleich der 4. Stunde von LN und ON 10. - Der Vergleich zwischen den Bedingungen 2 und 3 ergibt keine signifikanten Unterschiede.

Für das Stadium 1 in der Schlafzeit ergaben sich folgende Werte:

Stadium 1 in der Schlafzeit: LN = 21,1 min
ON 1 = 14,2 min
ON 10 = 13,0 min

Auch in der Schlafzeit war also das Stadium 1 durch die Medikation verringert. Signifikante Unterschiede bestehen für die Gesamtnacht aber nur im Vergleich LN gegen ON 1.

Die Werte für Stadium 1 in den ersten 6 Schlafstunden betragen:

LN = 13,5 min, ON 1 = 7,6 min, ON 10 = 6,6 min.

Die Unterschiede von LN gegen die beiden anderen Bedingungen sind signifikant (p 0,01 bzw. p 0,02).

Weiter ergeben sich signifikante Unterschied im Vergleich LN gegen ON 10 in den Zusammenfassungen der Stunden 1-2 bis 1-5. Der Vergleich ON 1 mit ON 10 bringt keine signifikanten Unterschiede.

Das Schlafstadium 1 wird also durch die Medikation sowohl initial als auch nach zehntägiger Medikation signifikant und anhaltend vermindert. Die Unterschiede sind sowohl in den Berechnungen für die gesamte Registrierzeit wie auch für die Schlafzeit signifikant. Die folgende Zusammenfassung zeigt die Werte für Stadium 1 in den ersten sechs Stunden der Registrierzeit und der Schlafzeit:

Registrierzeit: LN : ON 1 = 15,6 : 10,5 min, $p < 0,02$
LN : ON 10 = 15,6 : 8,5 min, $p < 0,005$

Schlafzeit: LN : ON 1 = 13,5 : 7,6 min, $p < 0,005$
LN : ON 10 = 13,5 : 6,6 min, $p < 0,001$

Die nächste Tabelle enthält die Absolutwerte und die Signifikanzberechnungen für das Stadium eins in der Schlafzeit.

I

1. Stunde	1.4	0.5	0.5	1. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
2. Stunde	1.3	0.7	0.5	2. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
3. Stunde	1.7	0.7	0.3	3. Stunde	0.0500	0.0050	1.0000
4. Stunde	3.4	1.5	1.0	4. Stunde	0.1000	0.0050	0.5000
5. Stunde	2.4	2.0	1.5	5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
6. Stunde	3.3	2.2	2.7	6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	21.1	14.2	13.0	Gesamtnacht	0.0500	0.1000	0.5000
1.-2. Stunde	2.6	1.2	1.0	1.-2. Stunde	0.5000	0.0500	0.5000
1.-3. Stunde	4.4	2.0	1.3	1.-3. Stunde	0.1000	0.0100	0.5000
1.-4. Stunde	7.8	3.5	2.4	1.-4. Stunde	0.0500	0.0050	0.5000
1.-5. Stunde	10.1	5.4	3.9	1.-5. Stunde	0.1000	0.0050	0.5000
1.-6. Stunde	13.5	7.6	6.6	1.-6. Stunde	0.0100	0.0200	0.5000
LN		ON 1	ON 10	Vergleich	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 5:

Absolutwerte und Signifikanzberechnungen für das Stadium 1 in der Schlafzeit.

Die Unterschiede zwischen LN und ON 1 in der Gesamtnacht sind signifikant, während sich trotz des niedrigeren Absolutwertes für ON 10 im Vergleich zu LN kein signifikanter Unterschied ergibt.

Durchgehend signifikante Unterschiede zwischen LN und ON 10 finden sich dagegen in den Zusammenfassungen der Stunden 1-2 bis 1-6, während im Vergleich LN gegen ON 1 nur für die 1.-4. und die 1.-6. Stunde signifikante Unterschiede auftreten. Der Vergleich 2-3 zeigt keine Signifikanzen.

3.4.3. Einschlafzeit

Als Einschlafzeit ist definiert die Zeit vom Registrierbeginn bis zum ersten Auftreten des Stadiums 2.

Diese Zeit wird auch als "sleep latency" bezeichnet.

Tabelle 6 zeigt die Einschlafzeiten aller Vpn unter den einzelnen Bedingungen, um die individuellen Schwankungen zu verdeutlichen. Die Werte sind in Minuten angegeben.

Vp-Nr.	LN	ON 1	ON 10
1	100	1	2,5
2	8,5	1,5	7
3	17,5	12	6,5
4	21	11,5	10
5	57,5	101	8,5
6	6,5	1,5	3
7	7	6	1,5
8	35	34	14,5
9	7	6,5	3,5
10	27	25,5	71
11	10,5	9	4,5
Mittelwert	27,1	17,2	12,0

Die Unterschiede zwischen den drei Bedingungen wurden nicht auf ihre Signifikanz geprüft. Insgesamt zeigt sich von LN über ON 1 zu ON 10 eine abnehmende Tendenz der Einschlafzeiten.

Diese Tendenz ist bei den Vpn 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9 und 11 erkennbar, während bei Vp 5 in ON 1 eine starke Einschlafverzö-

gerung auftrat. Bei Vp 10 war die Einschlafzeit in ON 10 stark verlängert. Die Vpn 2, 6, 7 und 9 hatten generell Einschlafzeiten unter 10 Minuten.

3.4.4. Schlafstadium 2

Die Werte für das Stadium 2 in der Registrierzeit der drei

Bedingungen waren: LN = 205 min = 39,2 % der RZ

ON 1 = 265,5 min = 50,8 % der RZ

ON 10 = 247,9 min = 47,5 % der RZ

Die Zunahme von Stadium 2 in ON 1 gegenüber LN in der RZ ist signifikant ($p < 0,05$).

Die Unterschiede zwischen LN und ON 10 bzw. ON 1 und ON 10 sind nicht signifikant ($p < 0,1$ bzw. $p < 0,5$).

In der ersten 6 Registrierstunden ergab sich für ON 1 und ON 10 gegenüber LN eine signifikante Zunahme:

LN : ON 1 $p < 0,05$ und LN : ON 10 $p < 0,02$

Die gleichen Signifikanzen ergeben sich auch im Vergleich der ersten 6 Schlafstunden, in denen sowohl in ON 1 wie in ON 10 das Stadium 2 gegenüber LN verlängert ist.

Der Vergleich zwischen ON 1 und ON 10 ergibt nur einen signifikanten Unterschied: In ON 10 ist in der 6. Stunde der Schlafzeit das Stadium 2 signifikant verringert ($p < 0,05$).

Die Signifikanzberechnungen zeigen in den einzelnen Stunden

und in den Zusammenfassungen der Stunden 1-2 bis 1-6 folgende Unterschiede:

Vergleich LN gegen ON 1: Stadium 2 ist signifikant vermehrt in ON 1 in folgenden Stunden der Registrierzeit: 4. und 5. Stunde, sowie in den Stunden 1-4, 1-5 und 1-6.

In der Schlafzeit ist Stadium 2 vermehrt in der 4. und 6. Stunde, sowie in den Stunden 1-4, 1-5 und 1-6.

Vergleich LN gegen ON 10: In der RZ ist Stadium 2 in ON 10 vermehrt in der 4. Stunde und in den Stunden 1-3, 1-4, 1-5 und 1-6.

1. Stunde	12.0	12.1	19.5	1. Stunde	0.5000	0.1000	0.1000
2. Stunde	21.3	25.7	25.1	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	21.0	25.0	29.5	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
4. Stunde	22.1	36.2	35.0	4. Stunde	0.0500	0.0200	0.5000
5. Stunde	34.2	38.7	38.8	5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
6. Stunde	28.9	37.5	29.5	6. Stunde	0.0500	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	204.7	265.5	247.9	Gesamtnacht	0.0500	0.1000	0.5000
1.-2. Stunde	33.8	37.8	44.6	1.-2. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
1.-3. Stunde	54.8	62.8	74.2	1.-3. Stunde	0.5000	0.0500	0.1000
1.-4. Stunde	76.4	99.0	109.2	1.-4. Stunde	0.0500	0.0100	0.5000
1.-5. Stunde	110.6	137.7	147.5	1.-5. Stunde	0.1000	0.0200	0.5000
1.-6. Stunde	134.5	175.2	177.0	1.-6. Stunde	0.0500	0.0200	0.5000
LN				ON 1			
				ON 10			
				Vergleich:			
				Bed. 1-2			
				Bed. 1-3			
				Bed. 2-3			

Tabelle 7

Tabelle 7 zeigt die Absolutwerte des Stadiums 2 in der Registrierzeit, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Bedingungen. Rechts finden sich die zugehörigen Signifikanzberechnungen.

In der Gesamtnacht ist Stadium 2 in ON 1 gegenüber LN signifikant vermehrt.

Die Unterschiede zwischen LN und ON 10 bzw. ON 1 und ON 10 sind nicht signifikant.

Vergleich LN gegen ON 1: Stadium 2 ist signifikant vermehrt in ON 1 in den Zusammenfassungen der Stunden 1-4 und 1-6, außerdem in der 4. Stunde.

Vergleich LN gegen ON 10: Stadium 2 ist signifikant vermehrt in ON 10 in den Zusammenfassungen der Stunden 1-3, 1-4, 1-5, 1-6 und in der 4. Stunde.

1. Stunde	20.5	16.0	22.0	1. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
2. Stunde	21.7	29.2	27.6	2. Stunde	0.1000	0.5000	0.5000
3. Stunde	21.5	25.5	29.9	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
4. Stunde	27.7	41.7	35.8	4. Stunde	0.0200	0.5000	0.5000
5. Stunde	29.5	34.9	39.2	5. Stunde	0.1000	0.1000	0.5000
6. Stunde	26.3	37.9	28.6	6. Stunde	0.0500	0.5000	0.0500
Gesamtnacht	204.7	265.5	247.9	Gesamtnacht	0.0500	0.1000	0.5000
1.-2. Stunde	42.2	45.2	49.6	1.-2. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
1.-3. Stunde	63.7	70.7	79.5	1.-3. Stunde	0.5000	0.0500	0.1000
1.-4. Stunde	91.4	112.4	115.3	1.-4. Stunde	0.0500	0.0500	0.5000
1.-5. Stunde	120.9	147.3	154.5	1.-5. Stunde	0.0500	0.0200	0.5000
1.-6. Stunde	147.1	185.2	183.2	1.-6. Stunde	0.0500	0.0200	0.500
LN	ON 1	ON 10	Vergleich:				
				Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3	

Tabelle 8:

Absolutwerte und Signifikanzberechnungen für Stadium 2 in der Schlafzeit.

In den Berechnungen für die Schlafzeit ergeben sich im wesentlichen die gleichen Signifikanzen wie in den Berechnungen für die Registrierzeit (siehe Tab. 7).

Zwei Abweichungen seien erwähnt: Im Vergleich der 4. Stunde von Bed. 1 gegen Bed. 3 findet sich hier kein signifikanter Unterschied. Außerdem ist im Vergleich Bed. 1 gegen Bed. 2 in den Stunden 1-5 das Stadium 2 in Bed. 2 signifikant vermehrt ($p < 0,05$), was in der Registrierzeit nicht der Fall ist.

Das Stadium 2 ist nicht nur in seiner Gesamtmenge in ON 1 und ON 10 vermehrt, seine Verteilung über die Schlafzeit ist auch abweichend von derjenigen in LN.

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung des Stadiums 2 über die ersten 6 Schlafstunden in den drei Bedingungen. Es fällt auf, daß zwar in ON 1 in der Gesamtschlafzeit absolut am meisten Stadium 2 vorhanden ist, daß aber die Werte in den Zusammenfassungen der Schlafstunden 1-6 jeweils in ON 10 größer sind als in ON 1, wobei gegen Morgen die Unterschiede geringer werden.

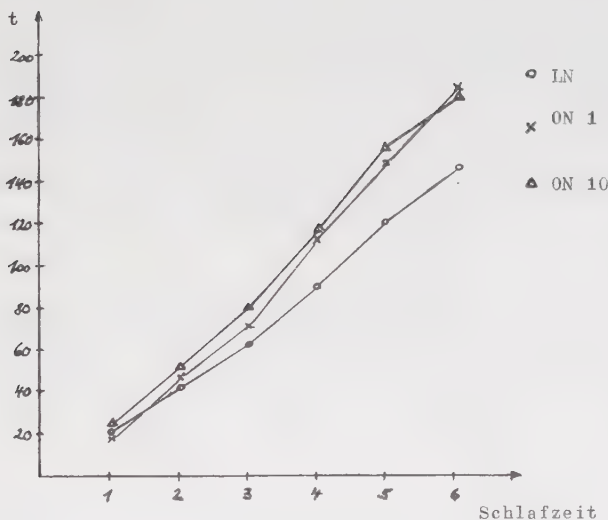


Abb. 20: Darstellung der Verteilung des Stadiums 2 über die Schlafzeit. Auf der Abszisse ist die Schlafzeit in Stunden aufgetragen, auf der Ordinate die Werte für Stadium 2 in min., die jeweils nach den betreffenden Stunden erreicht waren.

Die Werte für ON 1 liegen mit Ausnahme der 1. und der 1. - 6. Stunde zwischen den Werten für LN und ON 10. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um die Durchschnittswerte aller elf Vpn.

3.4.5. Zusammenfassung der Leichtschlafstadien 1 und 2

Faßt man die Stadien 1 und 2 zusammen, so ergeben sich für die gesamte Registrierzeit folgende Werte:

LN = 229,8 min = 44,1 %

ON 1 = 281,0 min = 54,7 %

ON 10 = 263,4 min = 52,3 %

Die Zunahme der leichten Schlafstadien in ON 1 ist gegenüber LN signifikant ($p < 0,05$). In ON 10 sind die Stadien 1 und 2 gegenüber LN zwar immer noch vermehrt, der Unterschied ist aber nicht mehr signifikant.

Vergleicht man die ersten 6 Stunden der Registrierzeit, so sind die Unterschiede zwischen LN und ON 1 nicht signifikant ($p < 0,1$), die Unterschiede zwischen LN und ON 10 sind jedoch signifikant ($p < 0,05$).

Für die Schlafzeit erhält man folgende Werte für die Stadien 1 und 2:

LN = 226,1 min = 45,6 %

ON 1 = 279,7 min = 55,9 %

ON 10 = 260,9 min = 53,1 %

Im Vergleich zu LN sind die leichten Schlafstadien in der gesamten Schlafzeit in ON 1 signifikant vermehrt ($p < 0,05$). Die Unterschiede zwischen LN und ON 10 einerseits und ON 1 und ON 10 andererseits sind nicht signifikant.

In den ersten 6 Stunden der Schlafzeit sind die Stadien 1+2 sowohl in ON 1 als auch in ON 10 gegenüber LN signifikant

vermehrt ($p < 0,05$). Im Vergleich ON 1 gegen ON 10 fällt auf, daß in der 6. Stunde der Schlafzeit in ON 10 die leichten Schlafstadien signifikant verringert sind ($p < 0,02$). Diese signifikante Reduzierung der Stadien 1+2 in der 6. Schlafstunde ist korreliert mit einem hochsignifikanten Anwachsen der REM-Stadiums in der 6. Schlafstunde von ON 10. Auf diese Tatsache wird in Kapitel 3.4.9. gesondert hingewiesen.

1. Stunde	21.9	16.5	22.6	1. Stunde	0.5000	0.1000
2. Stunde	22.9	29.9	28.1	2. Stunde	0.1000	0.5000
3. Stunde	23.2	26.3	30.3	3. Stunde	0.5000	0.5000
4. Stunde	31.1	43.3	36.8	4. Stunde	0.0500	0.5000
5. Stunde	31.9	36.8	40.7	5. Stunde	0.5000	0.5000
6. Stunde	29.6	40.2	31.4	6. Stunde	0.1000	0.0200
Gesamtnacht	225.9	279.7	260.9	Gesamtnacht	0.0500	0.5000
1.-2. Stunde	44.8	46.4	50.7	1.-2. Stunde	0.5000	0.5000
1.-3. Stunde	68.0	72.7	81.0	1.-3. Stunde	0.5000	0.5000
1.-4. Stunde	99.1	116.0	117.8	1.-4. Stunde	0.1000	0.5000
1.-5. Stunde	131.0	152.8	158.5	1.-5. Stunde	0.1000	0.5000
1.-6. Stunde	160.6	193.0	189.9	1.-6. Stunde	0.0500	0.5000
LN	ON 1	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 2:

Absolutwerte der Zusammenfassung der Stadien 1 und 2, rechts die entsprechenden Signifikanzberechnungen (beides für die Schlafzeit).

Vergleich LN gegen ON 1: In der 4. Stunde, der Gesamtnacht und der 1.-6. Stunde sind die Stadien 1+2 in ON 1 signifikant vermehrt.

Vergleich LN gegen ON 10: Die leichten Schlafstadien sind in ON 10 vermehrt in der 1.-5. und 1.-6. Stunde.

Im Vergleich ON 1 gegen ON 10 ergibt sich nur in der 6. Stunde eine signifikante Verringerung in ON 10, die mit einer Vermehrung des REM-Stadiums in derselben Stunde korreliert (siehe 3.4.9. !).

3.4.6. Schlafstadium 3

Für das Schlafstadium 3 ergaben sich folgende Werte:

LN = 68,5 min = 13,1 % der RZ

ON 1 = 60,0 min = 11,5 % der RZ

ON 10 = 57,6 min = 11,5 % der RZ

Es ergab sich unter der Medikation initial eine Abnahme des Stadium 3, die nach zehntägiger Medikation noch deutlicher in Erscheinung trat. Sowohl in den Berechnungen für die Registrierzeit wie für die Schlafzeit treten zwischen den drei Bedingungen keine signifikanten Unterschiede auf. Die einzige Ausnahme bildet der Vergleich der Stunden 1-5 zwischen LN und ON 1, wo Stadium 3 in ON 1 signifikant vermindert ist. Dieser Unterschied tritt in den Berechnungen für die Schlafzeit auf.

Die nächste Abbildung zeigt die Verteilung des Stadiums 3 über die gesamte Schlafzeit.

Die beiden folgenden Tabellen geben die Absolutwerte und Signifikanzberechnungen für die Registrierzeit und Schlafzeit wieder.

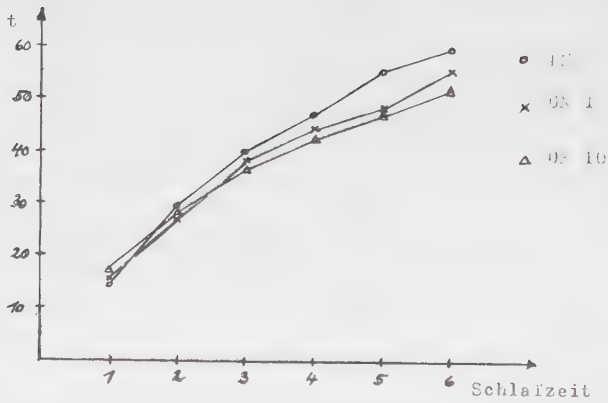


Abb. 21: Darstellung der Verteilung des Stadiums 3 über die Schlafzeit. Abszisse: Schlafzeit in Stunden. Ordinate: Werte des Stadiums 3 in Minuten.

1. Stunde	9.3	11.6	11.5	1. Stunde	0.5000	0.5000
2. Stunde	13.6	9.7	13.6	2. Stunde	0.5000	0.5000
3. Stunde	11.5	14.0	10.2	3. Stunde	0.5000	0.5000
4. Stunde	8.9	4.8	5.8	4. Stunde	0.5000	0.5000
5. Stunde	7.7	5.2	5.2	5. Stunde	0.5000	0.5000
6. Stunde	5.4	5.7	2.5	6. Stunde	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	68.5	60.0	57.6	Gesamtnacht	0.5000	0.5000
1.-2. Stunde	22.9	21.3	25.1	1.-2. Stunde	0.5000	0.5000
1.-3. Stunde	34.4	35.3	35.3	1.-3. Stunde	0.5000	0.5000
1.-4. Stunde	43.3	40.1	41.0	1.-4. Stunde	0.5000	0.5000
1.-5. Stunde	51.0	45.3	46.2	1.-5. Stunde	0.1000	0.5000
1.-6. Stunde	56.4	51.0	48.8	1.-6. Stunde	0.5000	0.5000
LN ON 1 ON 10				Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3
						Bed. 2-3

Tabelle 10

Absolutwerte des Stadiums 3 in allen Bedingungen, rechts die zugehörigen Signifikanzberechnungen im Vergleich der einzelnen Bedingungen, angegeben für die Registrierzeit.

Für alle drei Vergleiche ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

1. Stunde	14.4	15.0	15.4	1. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
2. Stunde	14.8	11.8	12.5	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	11.2	11.4	9.4	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
4. Stunde	6.8	4.9	5.0	4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
5. Stunde	8.4	3.5	4.0	5. Stunde	0.1000	0.5000	0.5000
6. Stunde	3.8	7.8	3.2	6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	63.5	60.0	57.6	Gesamtnacht	0.5000	0.1000	0.5000
1.-2. Stunde	29.2	26.8	27.9	1.-2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-3. Stunde	40.4	38.2	37.2	1.-3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-4. Stunde	47.2	43.0	42.3	1.-4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-5. Stunde	55.6	46.6	46.3	1.-5. Stunde	0.0500	0.5000	0.5000
1.-6. Stunde	59.4	54.4	49.5	1.-6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
LN	LN	ON 1	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 11:

Die linke Seite zeigt die Absolutwerte des Stadiums 3 in der Schlafzeit, die rechte Seite die zugehöriger Signifikanzberechnungen.

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Bedingungen ergibt sich für die Stunden 1 mit 5 im Vergleich von LN und ON 1: Stadium 3 ist in dieser Zeit in ON 1 signifikant ($p < 0,05$) vermindert gegenüber LN.

3.4.7. Schlafstadium 4 = Tiefschlaf

Die durchschnittlichen Werte für Stadium 4 waren:

LN = 46,3 min = 8,8 % der RZ

ON 1 = 49,0 min = 9,5 % der RZ

ON 10 = 41,8 min = 8,3 % der RZ

Der Tiefschlaf nimmt in ON 1 zu und fällt in ON 10 noch unter den Wert für LN ab.

Die Vergleiche der Bedingungen untereinander ergeben sowohl für die Registrierzeit als auch für die Schlafzeit keine signifikanten Unterschiede.

Das Stadium 4 wurde in den drei Nächten nach durchschnittlich folgenden Zeiten erreicht:

LN = 23,8 min

ON 1 = 26,8 min

ON 10 = 26,2 min

Diese Werte sind von Schlafbeginn (= erstes Stadium 2) an berechnet.

Die beiden folgenden Tabellen enthalten die Berechnungen für die Registrierzeit und die Schlafzeit für Stadium 4.

Die nächste Abbildung zeigt die Verteilung des Stadiums 4 über die Schlafzeit.

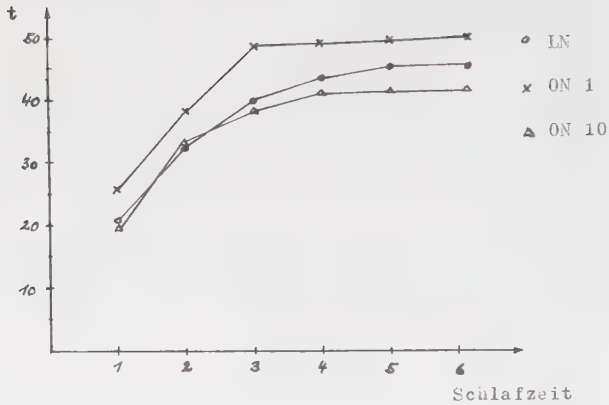


Abb. 22: Darstellung der Verteilung des Stadiums 4 über die Schlafzeit. Abszisse: Schlafzeit in Stunden. Ordinate: Werte des Stadiums 4 zur jeweiligen Zeit. Die verwendeten Werte sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

1. Stunde	13.7	19.8	15.9	1. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
2. Stunde	11.8	14.1	14.1	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	11.7	11.7	7.9	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
4. Stunde	4.2	2.3	1.5	4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
5. Stunde	3.4	0.4	1.2	5. Stunde	0.5000	0.5000	1.0000
6. Stunde	0.4	0.6	0.0	6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	46.3	49.0	41.8	Gesamtnacht	0.5000	0.5000	0.5000
1.-2. Stunde	25.5	34.0	30.0	1.-2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-3. Stunde	37.2	45.6	37.9	1.-3. Stunde	0.1000	0.5000	0.5000
1.-4. Stunde	41.4	48.0	39.4	1.-4. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
1.-5. Stunde	44.7	48.3	40.6	1.-5. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
1.-6. Stunde	45.1	49.0	40.6	1.-6. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
LN	ON 1	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3	

Tabelle 12:

Absolutwerte und Signifikanzberechnungen für das Schlafstadium 4 in der Registrierzeit.

Im Vergleich aller drei Bedingungen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Auf die Verschiebung des Tiefschlafanteils in die ersten drei Stunden ist in 3.4.7. hingewiesen.

1. Stunde	21.0	26.6	20.0	1. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
2. Stunde	11.1	10.8	12.9	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	8.2	10.5	5.9	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
4. Stunde	2.9	0.2	1.9	4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
5. Stunde	1.9	0.2	0.0	5. Stunde	0.5000	0.5000	1.0000
6. Stunde	0.0	0.6	0.1	6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
Gesamtwachzeit	46.3	49.0	41.8	Gesamtschlafzeit	0.5000	0.5000	0.5000
1.-2. Stunde	32.2	37.5	32.9	1.-2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-3. Stunde	40.4	47.9	38.7	1.-3. Stunde	0.1000	0.5000	0.1000
1.-4. Stunde	43.2	48.1	40.6	1.-4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-5. Stunde	45.1	48.3	40.6	1.-5. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
1.-6. Stunde	45.2	49.0	46.7	1.-6. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
LN	ON 1	ON 10	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 13:

Absolutwerte und Signifikanzberechnungen für das Stadium 4 in der Schlafzeit.

Im Vergleich aller drei Bedingungen ergeben sich keinerlei signifikante Unterschiede. Allerdings sei auf die Zunahme des Stadiums 4 in der ersten Stunde von ON 1, ein Ergebnis, das in ON 10 nicht mehr nachweisbar ist und für eine initial tiefschlaffördernde Wirkung einer einmaligen Dosis von OMCA-Nacht spricht.

3.4.8. Zusammenfassung der Schlafstadien 3 und 4

Die Dauer der Schlafstadien 3 und 4 zusammengefaßt verminderte sich von LN = 114,8 min auf ON 1 = 109,0 min und ON 10 = 99,5 min. In den Berechnungen für die Registrierzeit ergeben sich zwischen den drei Bedingungen keinerlei signifikante Unterschiede. Für die Schlafzeit ergeben sich auf die Gesamtnacht bezogen keine Unterschiede, die signifikant sind. Vergleicht man LN mit ON 1, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Der Vergleich LN gegen ON 10 ergibt signifikante Unterschiede für die Zusammenfassungen der Stunden 1-5 und 1-6.

Die Stadien 3 und 4 sind in ON 10 hier signifikant vermindert. Zwischen ON 1 und ON 10 bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt erhält man unter der Medikation eine Verminderung der Stadien 3 und 4, die schon nach der ersten Applikation des Medikamentes auftritt und sich nach zehntägiger Medikation noch deutlicher ausprägt.

Die folgende Abbildung zeigt die Werte für die Stadien 3 und 4 sowie die Addition der beiden Werte in den drei Bedingungen.

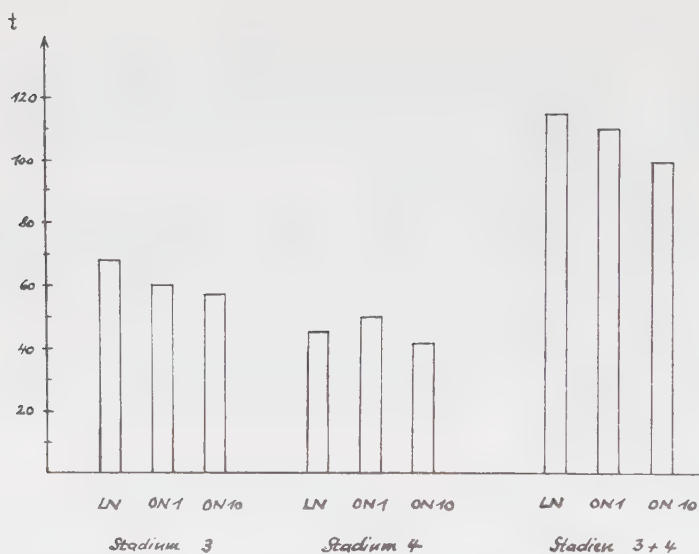


Abb. 23: Darstellung der Werte in Minuten für Stadium 3, Stadium 4 und Stadium 3+4, unter den drei Bedingungen.

1. Stunde	23.0	31.4	27.4	1. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
2. Stunde	25.4	23.8	27.7	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	23.2	25.7	18.1	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
4. Stunde	13.1	7.2	7.2	4. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
5. Stunde	11.1	5.5	6.4	5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
6. Stunde	5.7	6.3	2.6	6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	114.8	109.0	99.5	Gesamtnacht	0.5000	0.1000	0.5000
1.-2. Stunde	48.4	55.2	55.1	1.-2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-3. Stunde	71.6	80.9	73.2	1.-3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-4. Stunde	84.7	88.1	80.4	1.-4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-5. Stunde	95.8	93.6	86.8	1.-5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-6. Stunde	101.5	99.9	89.4	1.-6. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
	LN	ON 1	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 14:

Absolutwerte der Stadien 3 und 4 zusammengefaßt, zugehörige Signifikanzberechnungen für die Registrierzeit. Im Vergleich der drei Bedingungen ergeben sich keine Signifikanzen.

1. Stunde	35.4	41.6	35.4	1. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
2. Stunde	25.9	22.6	25.3	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	19.4	21.9	15.2	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
4. Stunde	9.7	5.0	6.9	4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
5. Stunde	10.3	3.8	4.0	5. Stunde	0.0200	0.5000	0.5000
6. Stunde	3.8	8.5	3.3	6. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
Gesamtnacht	114.8	109.0	99.5	Gesamtnacht	0.5000	0.1000	0.5000
1.-2. Stunde	61.3	64.2	60.7	1.-2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-3. Stunde	80.7	86.1	75.9	1.-3. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
1.-4. Stunde	90.4	91.1	82.8	1.-4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
1.-5. Stunde	101.7	94.9	86.8	1.-5. Stunde	0.5000	0.0500	0.5000
1.-6. Stunde	104.5	103.4	89.9	1.-6. Stunde	0.5000	0.0500	0.1000
LN	ON 1	ON 10	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 15:

Absolutwerte und Signifikanzberechnungen für die Stadien 3 und 4 zusammengefasst (Schlafzeit). Für die Gesamtnacht ergeben sich zwischen den einzelnen Bedingungen keine signifikanten Unterschiede.

Betrachtet man im Vergleich LN gegen ON 10 die Stunden 1-5 und 1-6, so ergibt sich für ON 10 eine signifikante Verminderung der Stadien 3 und 4 ($p < 0,05$).

3.4.9. Schlafstadium 5 = REM-Schlaf

Der REM-Schlaf wurde unter der Medikation mit OMCA - Nacht hochsignifikant vermindert. Die Werte der drei Bedingungen waren:

LN = 132,8 min = 25,5 % der RZ
ON 1 = 89,5 min = 17,5 % der RZ
ON 10 = 108,7 min = 21,6 % der RZ

Die Signifikanzberechnungen für die Registrierzeit und die Schlafzeit ergaben die gleichen Werte, so daß nur die Werte der Schlafzeit besprochen werden.

Vergleich LN gegen ON 1: In der Gesamtnacht war der REM-Schlaf in ON 1 hochsignifikant vermindert ($p < 0,001$).

Im Vergleich der einzelnen Stunden gegeneinander ergab sich lediglich für die 6. Stunde eine signifikante Verminderung ($p < 0,02$).

Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Zusammenfassungen der Stunden 1-3 bis 1-6 ($p < 0,05$ für 1-3, 1-4, 1-5, $p < 0,01$ für 1-6).

Vergleich LN gegen ON 10: Auch hier ergaben sich signifikante Verminderungen des Traumstadiums in der Gesamtnacht von ON 10 ($p < 0,02$). Hier zeigen die Vergleiche der einzelnen Stunden keine Unterschiede. Auch bei den Zusammenfassungen der Schlafstunden 1-2 mit 1-6 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Vergleich ON 1 gegen ON 10: In ON 10 ist ein Wiederanstieg des Anteils an REM-Schlaf zu beobachten. Der Anstieg von ON 1 = 89,5 min auf ON 10 = 108,7 min ist signifikant ($p\ 0,02$). Besonders in der 6. Stunde der Schlafzeit ist der Anteil an Stadium 5 in ON 10 fast genau doppelt so hoch wie in ON 1 ($p\ 0,05$).

Dieser Anstieg ist gekoppelt mit einem ebenso signifikanten Abfall des Stadiums 2 in der 6. Stunde ($p\ 0,05$). Die Werte von ON 10 gleichen sich hier fast wieder den Werten von LN an:

Werte von Stadium 2 und Stadium 5 in der 6. Schlafstunde in min.:

Bed.	Stadium 2	Stadium 5
LN	26,3	21,1
ON 1	37,9	9,0
ON 10	28,6	22,5

Auch in den Stunden 1 bis 6 ist der Wiederanstieg des Anteils an Stadium 5 in ON 10 gegenüber ON 1 signifikant ($p\ 0,02$).

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung des Stadiums 5 über die Schlafzeit. Auf der Abszisse ist die Schlafzeit in Zusammenfassungen der Stunden 1 bis 6 aufgetragen, auf der Ordinate die Werte des Stadiums 5, in min., die zur jeweiligen Zeit insgesamt erreicht waren (Summen der Werte von 1, 1+2 u.s.w.).

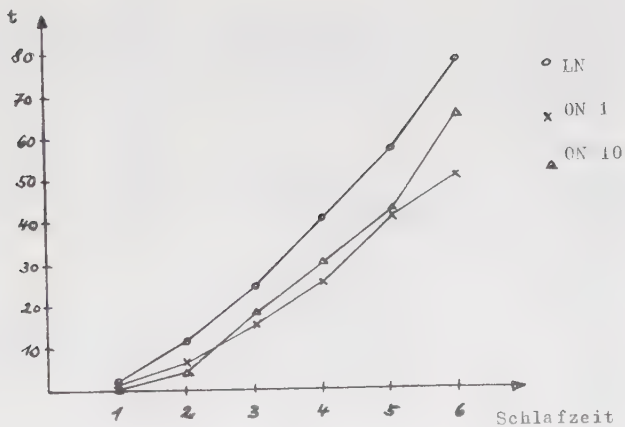


Abb. 24: Verteilung des Stadiums 5 auf die Schlafzeit.

Die beiden folgenden Tabellen enthalten die Absolutwerte und Signifikanzberechnungen für das Stadium 5.

1. Stunde	0.0	0.1	0.0	1. Stunde	1.0000	1.0000	1.0000
2. Stunde	6.4	4.5	3.5	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	11.9	5.2	10.4	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
4. Stunde	17.5	13.6	12.5	4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
5. Stunde	11.6	10.5	11.1	5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
6. Stunde	23.3	11.7	22.4	6. Stunde	0.0200	0.5000	0.0500
Gesamtnacht	132.8	89.5	108.7	Gesamtnacht	0.0010	0.0200	0.0200
1.-2. Stunde	6.4	4.6	3.5	1.-2. Stunde	0.5000	0.1000	0.5000
1.-3. Stunde	18.3	9.8	13.9	1.-3. Stunde	0.0500	0.5000	0.1000
1.-4. Stunde	35.8	23.4	26.4	1.-4. Stunde	0.0500	0.1000	0.5000
1.-5. Stunde	47.4	33.9	37.5	1.-5. Stunde	0.0500	0.5000	0.5000
1.-6. Stunde	70.7	45.5	59.9	1.-6. Stunde	0.0100	0.5000	0.0200
LN		ON 1	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 16:

Die Tabelle zeigt die Absolutwerte und Signifikanzberechnungen des Stadiums 5 in der Registrierzeit.

Die Ergebnisse sind eingehend besprochen auf den Seiten 93 und 94.

1. Stunde	1.3	0.7	0.0	1. Stunde	0.5000	0.5000	1.0000
2. Stunde	9.5	5.7	4.5	2. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
3. Stunde	14.3	8.5	13.0	3. Stunde	0.5000	0.5000	0.1000
4. Stunde	15.6	10.4	11.8	4. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
5. Stunde	16.4	16.0	12.2	5. Stunde	0.5000	0.5000	0.5000
6. Stunde	21.1	9.0	22.5	6. Stunde	0.0200	0.5000	0.0050
Gesamtnacht	132.8	89.5	108.7	Gesamtnacht	0.0010	0.0200	0.0200
1.-2. Stunde	10.8	6.4	4.5	1.-2. Stunde	0.5000	0.0500	0.5000
1.-3. Stunde	25.1	14.9	17.5	1.-3. Stunde	0.0500	0.5000	0.5000
1.-4. Stunde	40.7	25.3	29.3	1.-4. Stunde	0.0500	0.5000	0.5000
1.-5. Stunde	57.0	41.2	41.5	1.-5. Stunde	0.1000	0.1000	0.5000
1.-6. Stunde	78.2	50.3	64.0	1.-6. Stunde	0.0200	0.5000	0.0200
LN		ON 1	ON 10	Vergleich:	Bed. 1-2	Bed. 1-3	Bed. 2-3

Tabelle 17:

Die Tabelle zeigt die Absolutwerte und Signifikanzberechnungen nach dem t-Test für das Stadium 5 in der Schlafzeit.

Der Anteil an REM-Schlaf fällt in ON 1 gegenüber LN stark ab ($p < 0,001$), und steigt in ON 10 wieder an gegenüber ON 1 ($p < 0,02$). Die Medikation bewirkt in einmaliger Dosis also eine starke Unterdrückung des Traumschlafes, eine Wirkung, die nach längerer Medikation wieder zurückgeht, aber immer noch signifikant nachweisbar ist (LN - ON 10 = 132,8 : 108,7 min - $p < 0,02$).

Die Dauer der einzelnen REM-Phasen wurde für alle drei Bedingungen bestimmt. Es ergaben sich folgende Werte:

REM-Phase Nr.	1	2	3	4	
LN	11,9	25,5	26,8	33,6	
ON 1	10,7	16,5	24,5	21,7	(Werte in
ON 10	11,3	20,1	26,0	33,3	Minuten)

Vergleich LN gegen ON 1: Die 2. und 4. REM-Phase sind in ON 1 signifikant verkürzt ($p < 0,02$ und $p < 0,05$).

Die 5. REM-Phase konnte bei 6 Vpn übereinstimmend berechnet werden: LN = 28,2 min und ON 1 = 24,5 min, kein signifikanter Unterschied.

Vergleich LN gegen ON 10: Die Unterschiede in der REM-Phasendauer zwischen den beiden Bedingungen sind nicht signifikant. Die 5. REM-Phase konnte übereinstimmend bei 7 Vpn bestimmt werden: LN = 38,4 min und ON 10 = 21,3 min, kein signifikanter Unterschied.

Vergleich ON 1 gegen ON 10: Die 4. REM-Phase war in ON 10 signifikant verlängert ($p < 0,05$). Die 5. REM-Phase konnte übereinstimmend bei 5 Vpn berechnet werden:

ON 1 = 22,6 min und ON 10 = 18,2 min, kein signifikanter Unterschied.

Die REM-Latenz (= die Zeit vom ersten Stadium 2 bis zum ersten Stadium 5) verlängerte sich unter der Medikation:

LN = 76,2 min
ON 1 = 100,2 min
ON 10 = 106,3 min

Die Verlängerung der REM-Latenz in ON 10 gegenüber LN ist signifikant ($p < 0,05$).

3.4.10. Die folgenden Abbildungen zeigen die Vergleiche der einzelnen Bedingungen in ihren Stadienverteilungen.

Die Kurven stellen keine Aufschlüsselung nach Zyklen dar, sondern Häufigkeitskurven, die angeben, zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Häufigkeit nach Schlafbeginn die einzelnen Stadien aufgetreten sind. Diese Darstellungsweise geht von dem gemeinsamen Startpunkt des Registrierbeginns aus.

Die Kurven lassen sich auch interpretieren als "Wahrscheinlichkeitskurven": Sie geben die Wahrscheinlichkeit an, mit der zu einem bestimmten Zeitpunkt ab Registrierbeginn ein angegebenes Schlafstadium unter der angegebenen Bedingung in dem untersuchten Kollektiv zu erwarten ist.

Hier wird auch noch zusätzlich der Begriff der "Schlafmenge" eingeführt und zeichnerisch dargestellt: TSR = total sleep recording. Auf der Abszisse der TSR-Kurve sind die Stunden von Registrierbeginn an aufgetragen und auf der Ordinate die

Häufigkeit der Versuche in Prozent ($100 \% = 11$ Vpn zu Beginn von LN, ON 1 und ON 10). Der Zeitpunkt des Schlafabbruches einer Vpn ist jeweils durch eine Stufe markiert, an der der betreffende Versuch endet.

Das Integral unter dieser Summenkurve entspricht der Schlafmenge der jeweiligen Bedingung. Zur Veranschaulichung wird die Schlafmenge auch noch dargestellt durch das Quadrat am rechten Rand der TSR-Zeichnung.

In allen Häufigkeitskurven ist auf der Abszisse die Registrierzeit in Stunden aufgetragen, auf der Ordinate die Häufigkeit eines Stadiums zur gegebenen Zeit in Prozent der gesamten Schlafmenge zur entsprechenden Zeit.

Die Rechtecke am rechten Rand stellen die Gesamtmenge eines Schlafstadiums in der ganzen Registrierzeit einer Bedingung dar.

3.4.10.1. Vergleich zwischen Bedingung 1 = LN und Bedingung

2 = ON 1

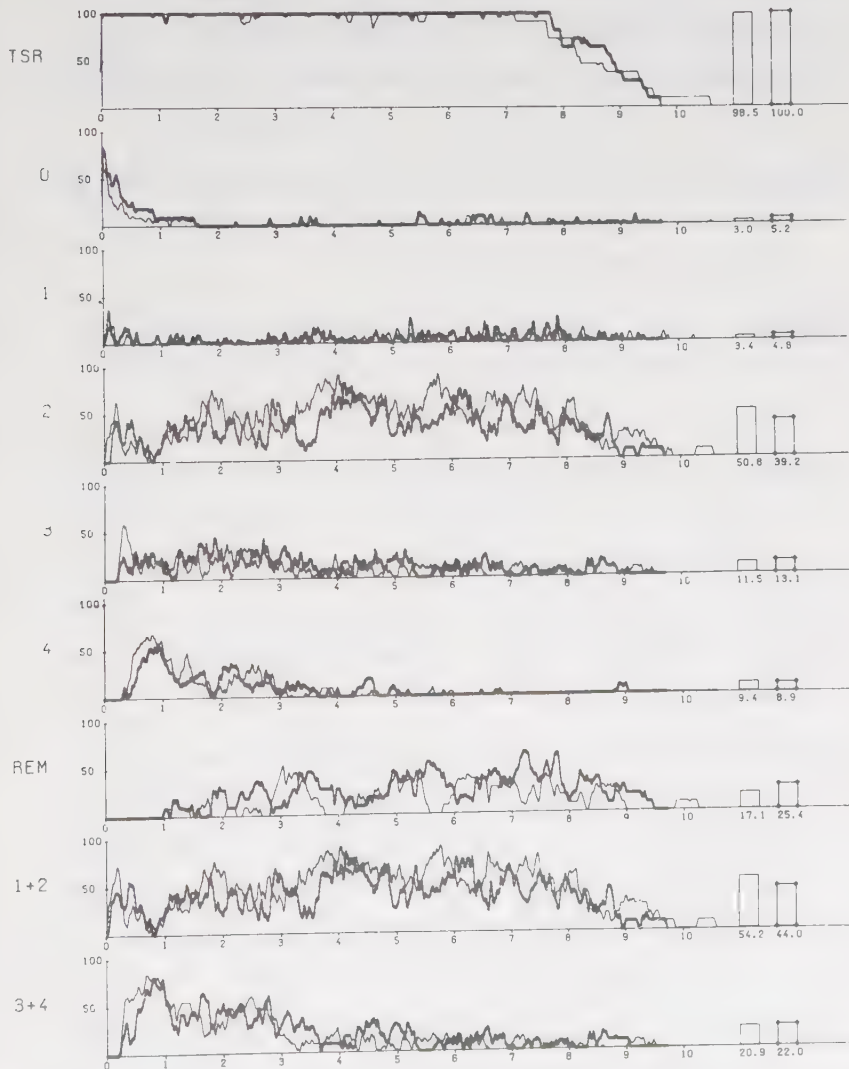


Abb. 25: Vergleich zwischen Bedingung 1 (LN) und Bedingung 2 (ON 1) anhand der Häufigkeitskurven der Schlafstadien.

BEDINGUNG 1 —•—•— VERSUCHSREIHE ON, MIT 11 VPN
 BEDINGUNG 2 ————

Besprechung der Abbildung 25:

TSR: Die Schlafmenge war in beiden Bedingungen fast gleich groß, sie betrug in LN = 522 min. und in ON 1 = 514 min..

Stadium 0: Es ist deutlich zu sehen, daß die Vpn in ON 1 beschleunigt einschlafen. Außerdem sind die Wachphasen im Laufe von ON 1 stark reduziert.

Stadium 1: In ON 1 ist das Einschlafstadium vermindert, in den letzten Schlafstunden tritt es seltener auf als in LN.

Stadium 2: Man sieht die deutliche Zunahme des Leichtschlafstadiums in ON 1. Besonders stark ist Stadium 2 in der 4. Stunde von ON 1 vermehrt.

Stadium 3: In der ersten halben Stunde von ON 1 sieht man einen Häufigkeitsgipfel. In der 5. Stunde von ON 1 ist das Stadium 3 stark vermindert.

Stadium 4: Der Tiefschlaf ist in den ersten beiden Stunden von ON 1 vermehrt, in der 3. Stunde von ON 1 tritt außerdem noch ein Häufigkeitsgipfel auf. Die Gesamtzunahme beruht also auf einer Zunahme des Tiefschlafes in den ersten Schlafstunden, während ab der 4. Stunde kaum noch Tiefschlaf in ON 1 registriert wurde.

Stadium 5: Die verlängerte REM-Latenz in ON 1 ist klar erkennbar. Die Häufigkeitskurve von ON 1 erreicht ab der

2. Stunde die Nulllinie sechsmal, in LN nur einmal.

Die Reduktion des Traumschlafes ist klar erkennbar.

Stadien 1+2: Die Zunahme der leichter Schlafstadien ist am deutlichsten in der 4. Stunde zu sehen.

Stadien 3+4: Bis zur 5. Stunde sind die Tiefschlafstadien vermehrt.

Erläuterung der Abbildung 26:

TSR: Die Gesamtschlafmenge ist in ON 10 weiter zurückgegangen: In ON 10 liegt sie bei 504 min.. Eine Vp beendete den Versuchsschlaf bereits nach 6 h 53 min, eine andere Vp schlief dagegen in ON 10 10 h 36 min. Beide Werte sind die Grenzwerte aller 33 Schlafregistrierungen.

Stadium 0: Das Wachstadium bleibt vermindert in ON 10. Besonders deutlich ist der Unterschied in den ersten beiden Stunden, in denen in LN fast 2,5 mal soviel Stadium 0 auftritt als in ON 10.

Stadium 1: Das Einschlafstadium ist in ON 10 gegenüber LN noch mehr vermindert als in ON 1.

Stadium 2: Das Leichtschlafstadium ist hier schon in der 1. Stunde in ON 10 erheblich vermehrt. Ebenso wie in ON 1 ist die Vermehrung in der 4. Stunde sehr stark.

Stadium 3: Das Stadium ist insgesamt leicht vermindert, die Abnahme ist um die 5. Stunde am deutlichsten erkennbar.

Stadium 4: Auch in ON 10 tritt der Tiefschlaf in der ersten Stunde der Registrierzeit vermehrt auf. Insgesamt ist das Stadium jedoch leicht vermindert in ON 10.

Stadium 5: Der Traumschlaf tritt in ON 10 weiter verzögert auf. Der Anteil an REM-Schlaf ist in ON 10 vermindert geblieben. Zwischen der 5. und 8. Stunde ist der REM-Schlaf sehr gleichmäßig gestreut.

3.4.10.3. Vergleich zwischen Bedingung 2 (ON 1) und Bedingung 3 (ON 10)

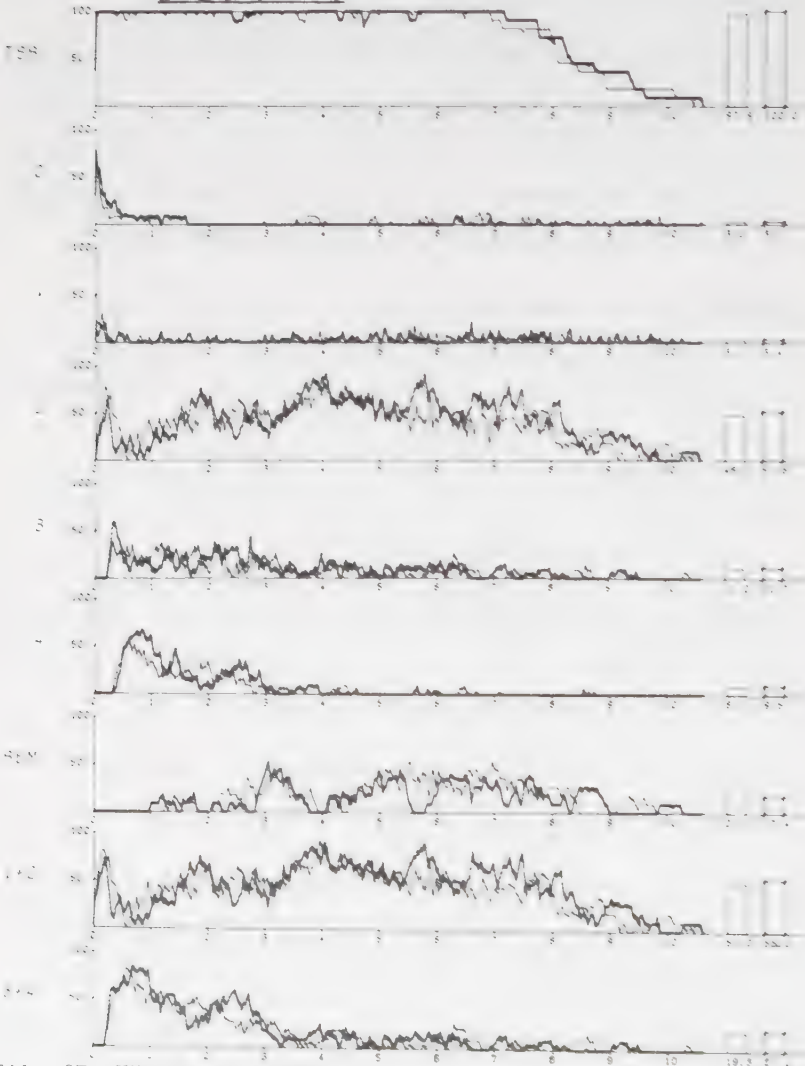


Abb. 27: Häufigkeitskurven der einzelnen Schlafstadien der Bedingungen 2 und 3 im direkten Vergleich

BEDINGUNG 2 ——— VERSUCHSREIHE ON MIT 11 VPN
 BEDINGUNG 3 - - - - - VERSUCHSREIHE ON MIT 10 VPN

Erläuterung der Abbildung 27:

Stadium 0: Der direkte Vergleich zwischen ON 1 und ON 10 bestätigt die einschlauffördernde Wirkung der andauernden Medikation. Die Absolutwerte der Wachphasen unterscheiden sich kaum voneinander. Die Verteilung ist aber in ON 10 ganz anders als in ON 1. In ON 10 ist die Wachphase zu Beginn des Schlafes verkürzt, dafür treten in der 4., 5. und 7. Stunde vermehrt Wachphasen auf, während solche morgendlichen Wachphasen in ON 1 nur in der 7. Stunde gemessen wurden.

Stadium 1 zeigt kaum erkennbare Veränderungen in der Verteilung.

Stadium 2: In der 1. Stunde von ON 10 ist das Leichtschlafstadium mit 19,2 min. gegenüber 12,1 min. in ON 1 erheblich vermehrt. Das liegt einmal an der Abnahme von Stadium 0 und weiterhin an der Abnahme der Tiefschlafstadien 3 und 4.

Stadium 3 ist in ON 10 insgesamt leicht vermindert.

Stadium 4: Der Tiefschlaf ist in ON 10 deutlich vermindert, von 9,5 % in ON 1 auf 8,1 %. Während in ON 1 noch zwei Häufigkeitsgipfel erkennbar sind (1. und 3. Stunde), findet sich in ON 10 der Häufigkeitsgipfel in der 1. Stunde, ein zweiter Gipfel ist angedeutet bei 2 Stunden.

Stadium 5: Die REM-Latenz ist in ON 10 gegenüber ON 1 erneut verlängert. Die Zunahme an REM-Schlaf zeigt sich deutlich in der 3. Stunde sowie ab Mitte der 6. Stunde.

Stadien 1+2: Der Anteil der Stadien 1+2 ist anfangs weitgehend gleich, ab der Mitte der 6. Stunde wird die Abnahme sichtbar. Das korreliert genau mit der Zunahme des REM-Schlafes in ON 10 ab diesem Zeitpunkt.

3.5. Auswertung der Fragebogen

Um die subjektiven Eindrücke und Erfahrungen der einzelnen Versuchspersonen festzuhalten, wurden sie gebeten, während der gesamten Versuchszeit von 24 Tagen jeweils morgens und abends einen Fragebogen auszufüllen. Es gelang nur bei sechs Vpn, vollständige Fragebogen über 24 Tage zu erhalten, bei fünf Vpn fehlten entweder vor oder nach der eigentlichen Versuchszeit Fragebogen. Alle elf Vpn füllten jedoch während der eigentlichen Versuchszeit (die Zeit vom ersten bis zum letzten Laborschlaf, siehe auch 2.2. Versuchsplan) die Fragebogen vollständig aus.

Ausgewertet wurden diese Fragebogen der eigentlichen Versuchszeit. Die Gesamtzahl der Vpn, die in den graphischen Darstellungen berücksichtigt ist, ergibt zweimal nicht die Gesamtzahl von elf Vpn, da eine bzw. zwei Vpn extrem abweichende Angaben machten, die nicht in das gewählte Frageschema einzuordnen waren.

3.5.1. Auswertung der Fragen vor dem Schlaf

1. Haben Sie heute Medikamente eingenommen ? ja - nein
wenn ja , welche ?
2. Nikotin - Kaffee - Tee - Alkohol (Mengen-Zeitangabe)
3. Wie fühlten Sie sich tagsüber ?
müde - sehr ruhig - benommen - normal - fahrig
aufgeregt - gespannt - weniger reaktionsfähig
leistungsschwach - Übelkeit - Schwindelgefühl
4. Haben Sie mittags geschlafen ? ja - nein
wenn ja , von bis ... Uhr
5. Wie fühlen Sie sich vor dem Schlafengehen ?
 - a. Wurden Sie abends schneller müde als sonst ?
ja - nein
 - b. Befinden : hundemüde - müde - abgespannt
erschöpft - normal - wach
erregt - nervös - hellwach
6. Tabletteneinnahme abends um Uhr
7. Schlafengegangen um Uhr

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Befragung im einzelnen graphisch dargestellt und kurz besprochen.

Frage 3: Wie fühlten Sie sich tagsüber?

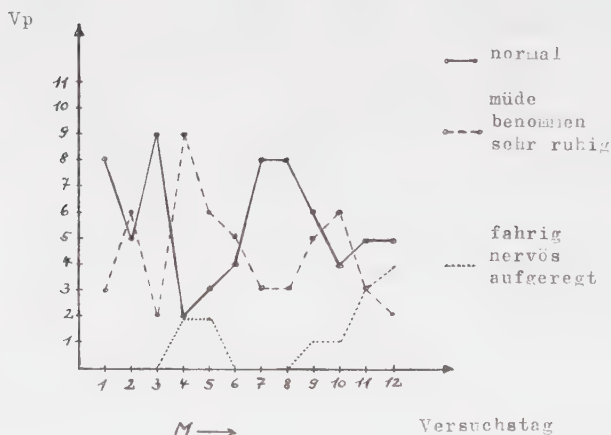


Abb. 29: Graphische Darstellung der Ergebnisse von Frage 3. Auf der Abszisse sind die Versuchstage aufgetragen, auf der Ordinate die Zahl der Vpn. Diese Einteilung gilt für alle folgenden graphischen Darstellungen, mit Ausnahme der Abbildung 35, Frage 3 nach dem Schlaf.

Die Frage drei wurde gestellt, um etwaige Nebenwirkungen der Medikation sofort zu erfassen.

Es zeigt sich, daß am Tag nach ON 1, an dem die Vpn die erste Tagesmedikation erhalten hatten, insgesamt 7 von 11 Vpn angeben, sie hätten sich tagsüber "müde, benommen oder sehr ru-

hig" gefühlt. Diese Wirkung nimmt nach und nach ab und erreicht an den beiden letzten Tagen wieder den Ausgangswert. - Dabei fällt jedoch auf, daß an den beiden letzten Tagen 3 bzw. 4 Vpn angaben, tagsüber nervös, fahrig oder aufgeregt gewesen zu sein, während solche Angaben lediglich am 5. und 6. Tag von jeweils zwei Vpn kamen.

Vp 9 zum Beispiel berichtete, sie sei von Bekannten an den beiden letzten Tagen der Medikation als sehr aggressiv und aufgeregt bezeichnet worden.

Frage 5 a: Wurden Sie abends schneller müde als sonst?

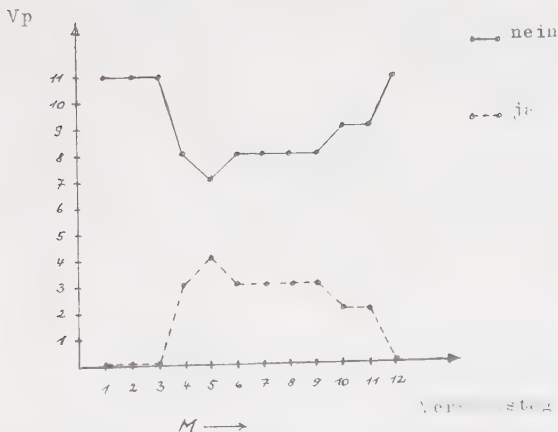


Abb. 30: Graphische Darstellung der Antworten zur Frage 5 a.

Von Beginn der Medikation an äußern durchschnittlich drei Vpn die Ansicht, sie fühlten sich abends müder als gewöhnlich. Gegen Ende der Medikation, am 10. und 11. Tag, sind es nur noch zwei Vpn, die diese Angabe machen, während am 12. Tag sich keine Vp abends müder als gewöhnlich fühlt.

Frage 5 b: Wie fühlen Sie sich vor dem Schlafengehen?

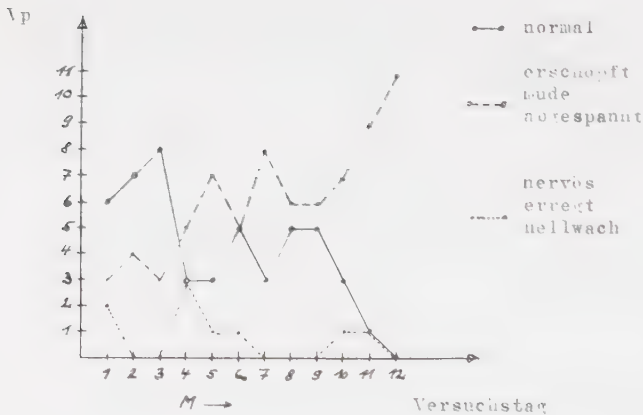


Abb. 31: Darstellung der Antworten zur Frage 5 b.

Unter der Medikation mit OMCA und OMCA-Nacht gaben zunehmend mehr Vpn an, daß sie sich vor dem Schlafengehen "müde" bzw.

"abgespannt" oder "erschöpft" fühlten.

Während sich die Zahl der Vpn, die Müdigkeit u.ä. angaben, bis zum 9. Tag um sechs bewegte, steigt sie am 10. Tag auf sieben und erreicht am 11. und 12. Tag neun bzw. elf.

3.5.2. Auswertung der Fragen nach dem Schlaf

Abb. 32: Fragebogen, Abschnitt B

1. Wie haben Sie geschlafen ?
sehr gut - gut - mittelmäßig - schlecht - sehr schlecht
2. Wie empfanden Sie Ihren Schlaf ?
oberflächlich - normal - tief
3. Wie lange haben Sie schätzungsweise wachgelegen vor dem Einschlafen ? ca. Minuten
4. Sind Sie kurz nach dem Einschlafen wieder wachgeworden ,
d.h. ist Ihr Einschlafen unterbrochen worden ? ja - nein
5. a. Wie oft wurden Sie wach ?
b. Konnten Sie sofort weiterschlafen ? ja - nein
c. Wie lange waren Sie wach ? nur kurz - länger
6. a. Haben Sie geträumt ? ja - nein , wie oft ? ... mal
7. Können Sie sich an die Träume erinnern ?
sehr genau - deutlich - undeutlich - kaum - nicht
8. Wie waren die Träume ? angenehm - beängstigend - aufregend
bedeutsam - neutral
9. Wann sind Sie morgens aufgewacht ?
10. a. Erwachten Sie spontan ? ja - nein
b. Wenn nicht , wodurch sind Sie geweckt worden ?
11. Wie fühlen Sie sich nach dem Aufwachen ?
frisch - ausgeschlafen - leicht müde - unausgeschlafen
benommen - sehr müde - schwindlig

Frage 1 a: Wie haben Sie geschlafen?

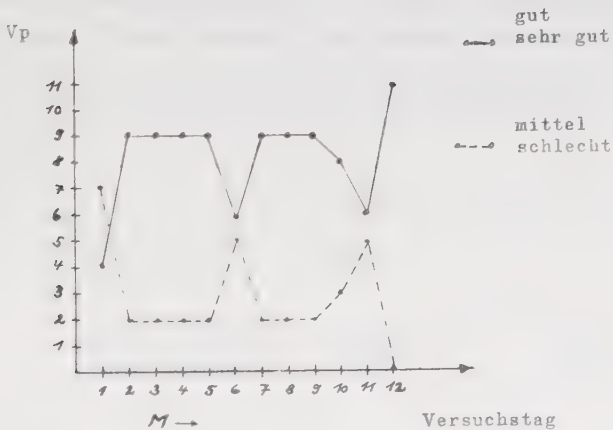


Abb. 33: Darstellung der Antworten auf die Frage 1 a.

Nach der ersten Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor gaben 4 Vpn an, gut oder sehr gut geschlafen zu haben, während 7 Vpn ihren Schlaf als mittelmäßig bis schlecht bezeichneten. Nach LN sind es 9 Vpn, die gut geschlafen haben und nur noch 2 Vpn, die mittelmäßigen oder schlechten Schlaf angeben. Dieses Verhältnis bleibt in etwa konstant, mit Ausnahme der Ergebnisse nach der 6. Versuchsnacht (= die 4. Nacht mit Medikation), wo nur 6 Vpn gut und 5 Vpn schlecht schliefen.

Die Befragung nach der zweiten Eingewöhnungsnacht im Schlaf-labor ergibt fast das gleiche Bild wie nach der ersten Nacht, auch hier sind die Vpn wieder mehr gestört von den veränderten Schlafbedingungen, die sich von den jeweiligen Schlafbedingungen zuhause doch wesentlich unterschieden.

Frage 11: Wie fühlen Sie sich nach dem Aufwachen?

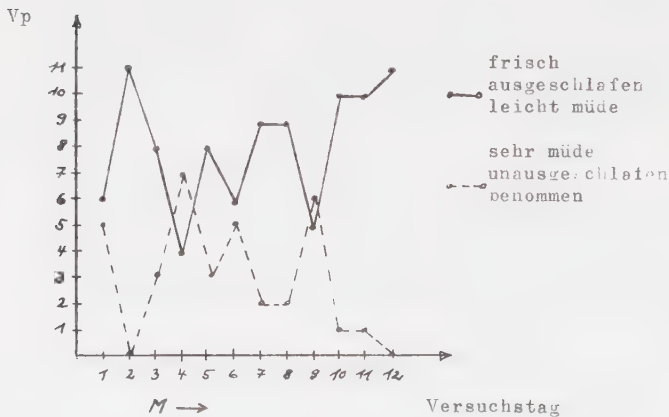


Abb. 34: Darstellung der Antworten auf die Frage 11.

Nach der zweiten Nacht im Laboratorium (= LN) fühlten sich alle elf Vpn ausgeschlafen oder nur leicht müde, was auf gute Schlafvorbedingungen durch die Eingewöhnungsnacht zurückzu-

führen sein dürfte.

In den ersten Tagen der Medikation ergeben sich deutliche Zeichen eines "hangover", die Vpn fühlen sich durch die Kombinationsmedikation morgens noch müde. Gegen Ende der Medikation nimmt die Zahl der Vpn zu, die sich morgens ausgeschlafen fühlen. Eine Ausnahme bildet das Ergebnis nach der 9. Versuchsnacht. Hier fühlen sich wieder sechs Vpn nach dem Schlaf sehr müde oder unausgeschlafen.

Die letzte Nacht im Laboratorium verschaffte allen Vpn das Gefühl, morgens ausgeschlafen zu sein.

Frage 3: Wie lange haben Sie schätzungsweise wachgelegen vor dem Einschlafen?

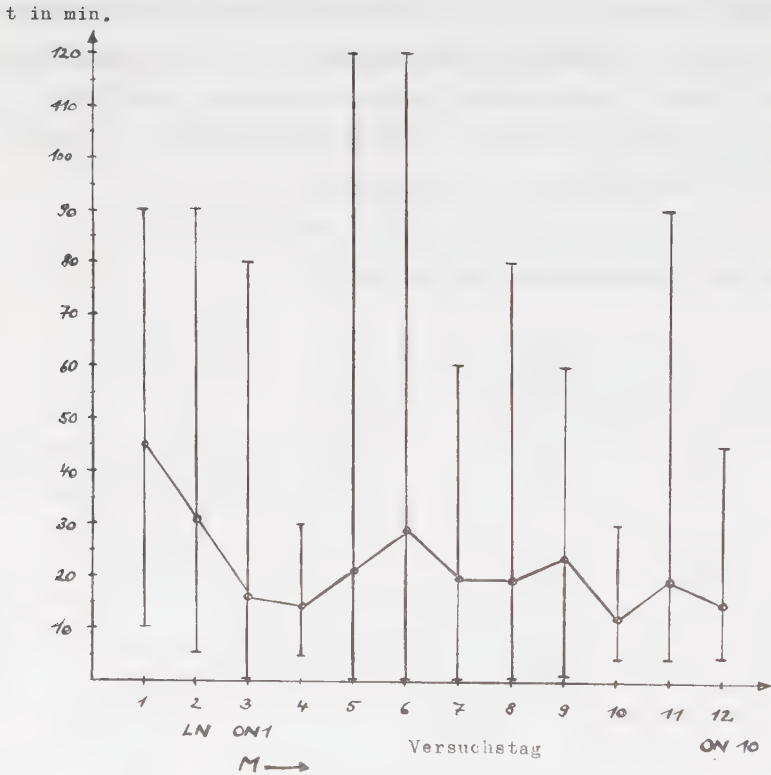


Abb. 35: Darstellung der durchschnittlichen Einschlafzeiten nach den Angaben der Versuchspersonen. Die Extremwerte nach oben und unten sind jeweils eingezeichnet.

Die von den Vpn angegebenen, geschätzten Einschlafzeiten zeigen insgesamt eine abnehmende Tendenz, wobei zu Beginn der Medikation die Einschlafzeit besonders stark abnimmt.

Vergleicht man die in LN, ON 1 und ON 10 gemessenen Werte für die Einschlafzeit (= sleep latency), mit den subjektiven Angaben der Vpn, so zeigt sich eine bemerkenswerte Übereinstimmung:

Gemessene Werte : LN = 27,5 min., ON 1 = 19 min., ON 10 = 12,5 min.

Subjektive Werte: LN = 31 min., ON 1 = 16 min., ON 10 = 15 min.

Frage 4: Sind Sie kurz nach dem Einschlafen wieder wachgeworden, d.h. ist Ihr Einschlafen unterbrochen worden?

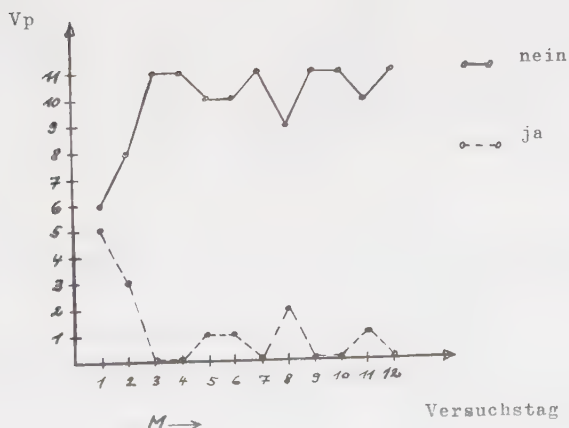


Abb. 36: Darstellung der Ergebnisse der Frage 4.

Lediglich in den ersten beiden Nächten im Schlaflabor ist der Einschlafvorgang bei 5 bzw. 3 Vpn unterbrochen worden. In den übrigen Nächten geben höchstens 2 Vpn, in sechs Nächten keine Vp an, das Einschlafen sei unterbrochen worden.

Frage 5 a: Wie oft wurden Sie wach?



Abb. 37: Graphische Darstellung der Antworten zur Frage 5 a.

In der ersten Nacht im Schlaflabor wurden alle Vpn mindestens einmal wach, davon 5 Vpn 1-2 mal, 4 Vpn 3-4 mal und 2 Vpn 5 mal. In LN wurden noch 8 Vpn 1-2 mal wach, 3 Vpn gaben an, 3-4 mal aufgewacht zu sein.

In den folgenden Nächten mit Medikation sind es zwischen drei und fünf Vpn, die während der Nacht überhaupt nicht aufwachen.

In Abb. 37 sind die Antworten eingeteilt in zwei Klassen:
Einmal die Vpn, die angaben, überhaupt nicht aufgewacht zu
sein und zum anderen die Vpn, die ein- und mehrmal aufgewacht
sind.

Die folgende Tabelle schlüsselt die Antworten genauer auf.

Tabelle 18: Frage 5 a: Wie oft wurden Sie wach?

[illegible]

Frage 6 a: Haben Sie geträumt?

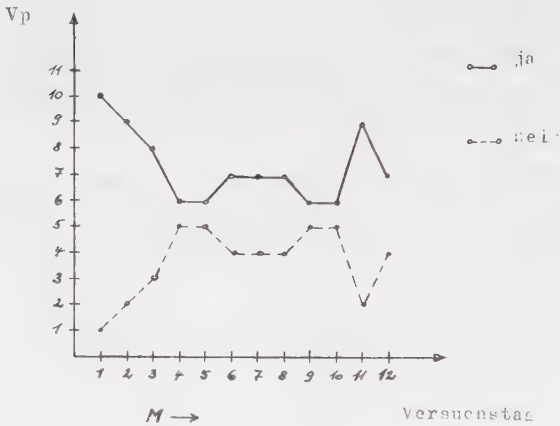


Abb. 38: Darstellung der Antworten auf die Frage 6 a.

Während der Eingewöhnungsnacht und in LN geben noch 10 bzw. 9 Vpn an, daß sie geträumt haben. In ON 1 sind es noch 7 Vpn, die Träume angeben und im weiteren Verlauf pendelt sich die Zahl der Vpn bei etwa sechs ein.

In der zweiten Eingewöhnungsnacht träumen wieder 9 von 11 Vpn und in ON 10 sind es 7 Vpn, die träumen.

Frage 7: Können Sie sich an die Träume erinnern?

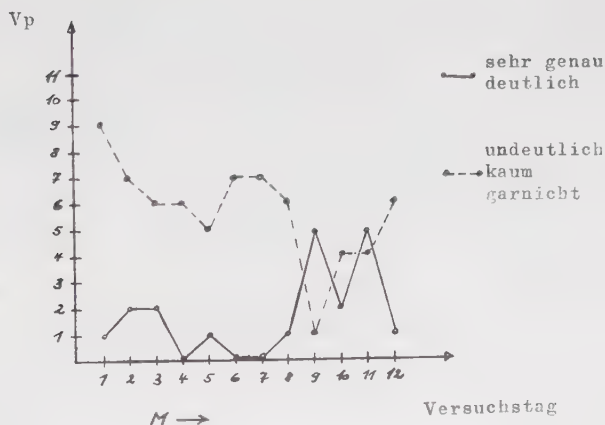


Abb. : Darstellung der Antworten auf die Frage 7. Die Gesamtzahl der Vpn gibt nur jeweils die Zahl derer an, die geträumt haben.

In der zweiten Hälfte der OMCA-Medikation nimmt anscheinend die morgendliche Erinnerungsfähigkeit an den Trauminhalt zu. Diese relativ stetige Zunahme ist aber unter Umständen ein Ergebnis der zunehmenden Selbstbeobachtung der Versuchspersonen wegen der stets wiederkehrenden Fragen.

4. DISKUSSION

4.1. Pharmakologie der untersuchten Präparate

4.1.1. Fluphenazin

Das Fluphenazin gehört zur Gruppe der Neuroleptika, wirkt also dämpfend auf das ZNS und das vegetative Nervensystem.

Fluphenazin ist chemisch nah verwandt mit dem Chlorpromazin, dem Hauptvertreter der Neuroleptika. Es ist ein piperazin-substituiertes Phenothiazinderivat. Die Wirkung der Phenothiazinderivate ist auf die Dosis bezogen bis zu fünfzigmal stärker als Chlorpromazin. Auf welche Weise die Neuroleptika in den Stoffwechsel des Gehirns eingreifen ist noch unbekannt. (100)

Die Phenothiazinderivate verstärken allgemein die Wirkung anderer zentral dämpfender Substanzen, so auch die Wirkung der Barbiturate. Im vorliegenden Versuch war die gegebene Dosis von Fluphenazin in der OMCA-Nacht^R-Tablette 1 mg, im OMCA^R-Dragée ebenfalls 1 mg.

4.1.2. Barbiturate

Von Barbitursäure ausgehend können durch verschiedene Substitutionen zahlreiche Barbiturate synthetisiert werden. Alle in die Therapie eingeführten Barbiturate wirken gleichartig, sie unterscheiden sich in ihrer Wirkung nur quantitativ: Ihre

Wirkungsdauer ist sehr unterschiedlich. Die Hauptwirkung besteht in einer Hemmung des ZNS, die je nach Dosis als sedative, hypnotische oder narkotische Wirkung in Erscheinung tritt. Die Barbiturate vermindern die Reaktion der "Wachzentren" auf sensorische Reize oder heben sie ganz auf. Zusätzlich vermindern sie auch noch durch direkte Einflußnahme die Aktivität des Wachzentrums selbst.

Eine Übersicht über die Wirkungsdauer und die mittleren hypnotischen Dosen der einzelnen Barbiturate gibt die folgende Tabelle 19. (Zitiert nach KUSCHINSKY (100)).

Name	Dosis per os in g	Wirkungsdauer
Hexobarbital	0,25 - 0,5	kurz
<u>Pentobarbital</u>	0,1	mäßig kurz
Heptabarbital	0,1 - 0,2	mittel
Cyclobarbital	0,1 - 0,2	mittel
Aprobarbital	0,1 - 0,2	mittel
Butallylonal	0,2 - 0,3	mittel
Phenobarbital	0,1 - 0,2	lang
Mehtylphenobarbital	0,1 - 0,2	lang
Barbital	0,25 - 0,5	zu lang

In dem vorliegenden Versuch wurde Pentobarbital in Form einer Tablette OMCA^R-Nacht verabreicht. Diese Tablette enthält 1 mg Fluphenazin und 100 mg Pentobarbital.

Nach KUSCHINSKY (100) haben Barbiturate und Neuroleptika folgende Einflüsse auf verschiedene Funktionseinheiten des ZNS:

Angriffspunkte	Cortex	Thalamus Hypoth.	Formatio reticu- laris	Limb. System	Tectore- tic. Bahnen
Barbiturate	+	+	+	+	Ø
Neuroleptika	Ø	+	Ø	Ø	+

+ = Funktionshemmung Ø = keine Beeinträchtigung

Die Angaben gelten für therapeutische Dosierungen.

(Zitiert nach KUSCHINSKY (100))

Wenn die Auswirkungen einer Kombinationstherapie von OMCA und OMCA-Nacht auf die Schlaftiefenkurve analysiert werden sollen, so ist es zunächst notwendig, auf die Wirkungen einzugehen, die jede der gegebenen Substanzen für sich allein auf den Schlaf des Menschen ausübt.

4.2. Wirkungen von Chlorpromazin und Fluphenazin auf den Schlaf

In der Klinik ist Chlorpromazin seit langem als ein potenter Tranquillizer eingeführt. Arbeiten über die Wirkung des Chlorpromazin (CPZ) auf den Schlaf des Menschen sind dennoch wenig vorhanden.

Die meisten Untersucher stimmen in der Aussage überein, daß CPZ den Anteil des Tiefschlafes am Gesamtschlaf vermehrt und

der Einfluß von CPZ auf den REM-Schlaf von der Dosis abhängig ist.

TOYODA (94) fand bei relativ geringen Dosen von 12,5 bis 50 mg (klinisch gegebene Dosen 200 mg und mehr) eine Zunahme sowohl des REM-Schlafes wie des Tiefschlafes.

FEINBERG (26) et al. fanden bei einer Dosis von 200 mg über fünf Tage nur eine Zunahme des Tiefschlafes, ohne eine wesentliche Änderung des REM-Schlafes zu beobachten.

LESTER und GUERRERO-FIGUEROA (67) gaben in ihrem Versuch eine Dosis von 100 mg. Sie beobachteten eine Verminderung der REM-Latenz, eine signifikante Zunahme der Dauer des ersten REM-Zyklus und eine nicht signifikante Gesamtzunahme des REM-Schlafes sowie einen vermehrten Tiefschlaf.

LEWIS und EVANS (68) untersuchten bei jungen gesunden Vpn die Wirkung einer Dosis von 25 mg. Der REM-Schlaf war bei dieser Dosis vermehrt, während eine Dosis von 100 mg den REM-Schlaf verminderte. Um CPZ optimal als Hypnotikum einzusetzen, ist es wichtig, diejenige kleinste Dosis zu kennen, die sedierend wirkt, den REM-Schlaf aber unbeeinflusst läßt. LESTER et al. (65) verwendeten deshalb zur Prüfung der CPZ-Wirkung eine Dosis von 150 mg, die im als optimal angesehenen Bereich zwischen 100 und 200 mg liegt.

Sie erhielten folgende Ergebnisse:

1. CPZ verringert die Einschlafzeit nicht.
2. CPZ reduziert die Zahl der "movement arousals" erheblich.
3. Stadium 2 ist nicht signifikant verringert.

4. CPZ vermehrt den Tiefschlaf im Vergleich mit den Placebo-nächten signifikant ($p < 0,05$) um 18 %.
5. Der Anteil an REM-Schlaf ist sowohl absolut wie prozentual unbeeinflusst von der CPZ-Medikation. Die REM-Latenz ist verringert, der Abstand der einzelnen REM-Phasen bleibt gleich.

Lediglich KUPFER et al. (64) kommen zu Ergebnissen, die von den bisher besprochenen abweichen. Sie gaben an sechs aufeinanderfolgenden Nächten eine Dosis von 200 mg. Es ergab sich eine Zunahme des Stadiums 2, der Tiefschlaf nahm nicht zu. SAGALES (85) gab eine Dosis von 4 mg/kg und fand den REM-Schlaf unbeeinflusst.

LEWIS und EVANS (68) registrierten auch noch die Nacht nach dem Absetzen von CPZ. Diese Kontrollnacht ergab keinen Reboundeffekt, sondern eher Anzeichen für einen Hangovereffekt. Sie erklären diese Tatsache mit der sehr langsamen Ausscheidung des CPZ, die von SVED (93) auf fast drei Wochen geschätzt wird.

4.3. Die Wirkung von Pentobarbital auf den Schlaf des Menschen

Als erste zeigten OSWALD et al. (74) die Wirkung eines Barbiturates auf den Schlaf: Sie fanden, daß Heptobarbital in einer Dosis von 400 mg den Anteil an REM-Schlaf vermindert.

Dieser Effekt, der generell von allen Barbituraten verursacht wird, ist inzwischen von zahlreichen Autoren nachgewiesen und bestätigt worden.

Von den mittel lang wirkenden Barbituraten wurden untersucht Amylobarbital bei einer Dosis von 200 mg (33, 97) und 400 mg (75). Es wirkt ebenso wie Secobarbital (66) auf den Traumschlaf: Beide reduzieren den REM-Schlaf sowohl absolut wie auch in Prozent gerechnet.

Auch für Phenobarbital wurden die gleichen Ergebnisse gefunden. (29, 26)

Je nach dem, ob man Pentobarbital einmal verabreicht, oder es über längere Zeit gibt, hat es auf den Schlaf verschiedene Wirkungen. BAEKELAND (5) gab 100 mg Pentobarbital und fand eine signifikante Abnahme des Paradoxalschlafes, bei gleichzeitiger Verlängerung der REM-Latenz und einer Verkürzung der ersten beiden REM-Phasen. Der Abstand der REM-Phasen und der zyklische Ablauf des Schlafes waren nicht verändert.

Zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen kommt HARTMANN (28): Die REM-Latenz ist verlängert, der REM-Schlaf signifikant vermindert und die Einschlafzeit wird geringer.

Verschieden andere Autoren kommen zu den gleichen Ergebnissen. (58, 46, 48)

Wird ein Schlafmittel länger gegeben, so treten mehrere Probleme auf: Wie entwickelt sich der Anteil des REM-Schlafes, wie verhält sich der Anteil des Tiefschlafes am Gesamtschlaf und welche Effekte treten auf, wenn das Medikament abgesetzt

wird?

Am Beispiel des Pentobarbital sollen diese Fragen beantwortet werden.

BAEKELAND (5) und KALES (52) berichten übereinstimmend, daß Pentobarbital zu Beginn der Medikation den REM-Schlaf reduziert, daß dann aber eine langsame Normalisierung in Richtung der Ausgangswerte auftritt. Diese Normalisierung des REM-Schlafes ist für Kales ein Anzeichen, daß es einen "versteckten Reboundeffekt" geben muß. Während in der ersten Hälfte der Nacht der REM-Schlaf noch reduziert ist, tritt in der zweiten Hälfte der REM-Schlaf in vermehrtem Maße auf. Dieser versteckte Rebound nach einer geringen Dosis könnte erklärt werden auf Grund der raschen Eliminierung des Pentobarbital aus dem Blut.

Der Tiefschlaf ist nach längerer Gabe von Pentobarbital stark reduziert (50, 52).

Entzieht man das längere Zeit zugeführte Pentobarbital, so kommt es zu mehreren Effekten. Der REM-Schlaf steigt nach dem Absetzen stark an, er erreicht höhere Werte als vorher ohne Medikation. Dieser Effekt tritt auch dann auf, wenn der REM-Schlaf bereits während der Medikation wieder annähernd normale Werte erreicht hatte. Der Tiefschlaf dagegen zeigt kein Reboundphänomen, obwohl seine Werte über längere Zeit erniedrigt sein können. (50, 52)

Sehr drastisch kann man die Wirkung von großen Barbituratdosen an Schlafmittelsüchtigen sehen: Ein Süchtiger, der über

10 Jahre regelmäßig 1 g Pentobarbital pro Tag genommen hatte, wies einen REM-Schlafanteil von 10 % auf und hatte weder Stadium 3 noch Stadium 4. (48)

4.4. Die Wirkung einer Kombinationstherapie von OMCA und OMCA-Nacht auf den Schlaf

4.4.1. Schlafdauer, Einschlafzeit, Stadium 0, Stadium 1, Stadium 2

Die Schlafdauer war ohne Medikation, nach einmaliger Gabe von OMCA-Nacht und nach zehntägiger Dauer der Medikation annähernd gleich. Die Differenzen machen maximal 1,3 % der gesamten Schlafdauer aus. Die Medikation verlängert damit die Schlafdauer nicht. Die errechneten Durchschnittswerte für die Schlafdauer sind Mittelwerte von elf verschiedenen Versuchspersonen. Die einzelnen Schlafdauerwerte zeigen, daß z.B. die Vpn 10 und 11 durchschnittlich eine Schlafdauer von 554,6 min. hatten, während die Vpr 2 und 4 eine Schlafdauer von 447,4 min. erreichten.

Man weiß heute, daß es "Kurzschläfer" und "Langschläfer" gibt. Bei beiden Kategorien sind die Prozentwerte für den REM-Schlaf und die Absolutwerte für den Tiefschlaf ungefähr gleich. (32)

Ähnliche Ergebnisse lassen sich hier für den REM-Schlaf nachweisen:

Der REM-Schlafanteil bei den Vpn 2 und 4 lag bei 22,4 %, während er bei den Vpn 10 und 11 bei 21,9 % lag.

Die Einschlafzeit (= sleep latency) ist unter der Medikation deutlich vermindert. Sie verkürzt sich von LN = 27,1 min in ON 1 auf 17,2 min und beträgt in ON 10 noch 12,0 min.

Dieser Effekt wird vom Pentobarbital verursacht.

Diese Ergebnisse finden sich übereinstimmend in mehreren Arbeiten. (5, 22, 58, 46)

Man kann aber auch annehmen, daß es sich bei der Verkürzung der Einschlafzeit lediglich um eine Gewöhnung der Vpn an die Laborsituation handelt. Das würde bedeuten, daß die Einschlafzeit in LN nur deshalb länger war, weil sich die Vpn noch nicht optimal an die neue Umgebung angepaßt hatten.

AGNEW, WEBB und WILLIAMS (1) beschrieben den sogenannten "first night effect", dessen Bedeutung für artefizielle und unter Umständen fehlinterpretierte Schlafveränderungen auch von anderen Autoren hervorgehoben wird (73, 80). Eine Änderung der gewohnten Schlafbedingungen verursacht demnach in der ersten Nacht einer Untersuchung bei der Vp einen vermehrten Wechsel von Schlaf- und Wachphasen, verminderten REM-Schlaf und auch verminderten Tiefschlaf im Vergleich zur folgenden Nacht.

Die "Umgewöhnung" beeinträchtigt besonders stark den ersten Schlafzyklus, verlängert die Einschlafzeit und verlängert die REM-Latenz.

Diese Tatsachen sind zu berücksichtigen, wenn man die Abnahme der Einschlafzeit unter der Medikation richtig beurteilen will.

Wie im Versuchsplan (2.2.) beschrieben, hatten alle Vpn vor LN eine Eingewöhnungsnacht, in der die identischen Bedingungen wie bei den anderen Registrierungen herrschten. Aus den Ergebnissen der Fragebogenerhebung läßt sich aus Frage 3 nach dem Schlaf (wie lange haben Sie schätzungsweise wachgelegen vor dem Einschlafen) ablesen, daß die Vpn subjektiv das Gefühl hatten, in ON 1 nur halb so lange wachgelegen zu haben. Die subjektiven Angaben der Vpn zeigen, daß sie sich bereits in LN an die neue Umgebung gewöhnt hatten. Während in der Eingewöhnungsnacht nur 3 Vpn angaben, ruhig geschlafen zu haben, 8 Vpn dagegen über einen unruhigen Schlaf berichteten, waren es in LN 10 Vpn, die "ruhig" schliefen und nur eine Vpn bezeichnete ihren Schlaf als unruhig. In ON 1 war das Verhältnis ruhig zu unruhig ebenfalls 10:1. Obwohl die Vpn nach den ersten drei Nächten die Laborumgebung bereits kannten, waren es in der zweiten Eingewöhnungsnacht eine Woche später wiederum 5 Vpn, die unruhig schliefen. In ON 10 gaben dagegen 10 Vpn an, ruhig geschlafen zu haben.

Ganz deutlich zeigt sich der Effekt der neuen Umgebung in der ersten Eingewöhnungsnacht: Die durchschnittlich von den Vpn geschätzte Einschlafzeit lag hier bei 45 min., in der zweiten Gewöhnungsnacht waren es nur noch 19 min., in ON 10 noch 15 min.. Die Reduzierung der Einschlafzeit in der zweiten Gewöh-

nungsnacht und in ON 10 dürfte auf die veränderten Schlafbedingungen zurückzuführen sein. Alle Vpr hatten zwischenzeitlich täglich eine Tablette OMCA morgens und eine Tablette OMCA-Nacht abends genommen, was einen deutlich sedierender Effekt hatte. Das geht auch aus den Antworten zur Frage 5 b vor dem Schlaf hervor: Am Abend vor ON 10 fühlen sich alle elf Vpr "müde, erschöpft oder abgespannt". Eine Ausnahme stellt die Vp 5 dar. Während sie in der ersten Nacht 30 min., in LN 60 min. Einschlafzeit schätzte, waren es in ON 1 80 min. Der im EEG ermittelte Wert betrug in ON 1 97 min.. Anders dagegen in ON 10, wo die Vp 30 min. schätzte, jedoch im EEG bereits nach 10 min. das Stadium 2 erreicht hatte. Nach der ersten Tablette OMCA-Nacht hatte Vp 5 also eine verlängerte Einschlafzeit, die auch in den Nächten zuhause (zwischen den Labornächten) ständig zwischen 50 und 70 min. lag. Dagegen war die Einschlafzeit bei den Vpr 1, 2, 4, 6, 8, 9 und 10 in ON 1 und ON 10 generell vermindert.

Stadium 0 = Wachphasen

Für das Stadium 0 in der gesamten Schlafzeit ergaben sich

folgende Werte: LN = 5,5 min.

ON 1 = 2,0 min.

ON 10 = 6,6 min.

Der Anstieg in ON 10 ist gegenüber ON 1 signifikant ($p < 0,05$).

Betrachtet man die Verteilung der Wachphasen über die Schlafzeit, so zeigt sich, daß in den ersten 6 Schlafstunden in ON

1 fast kein Stadium 0 auftrat: LN = 3,5 min, ON 1 = 0,2 min, ON 10 = 2,9 min. Der Unterschied zwischen LN und ON 1 ist signifikant ($p < 0,05$). Die Wachphasen ab der 6. Schlafstunde sind in ON 10 am größten: LN = 2,0 min, ON 1 = 1,8 min, ON 10 = 3,7 min.

In den Morgenstunden sind die Werte von LN und ON 1 annähernd gleich.

Der Effekt der ersten Tablette auf die Wachphasen besteht also in einer signifikanten Unterdrückung der Wachphasen in den ersten sechs Schlafstunden. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Ergebnissen von BAEKELAND (5) und HARTMANN (28), die die Wachphasen durch Pentobarbital verkürzt fanden. Untersuchungen von KAY (58) ergaben keine signifikante Verkürzung der Wachphasen unter Pentobarbital, auch nicht in Abhängigkeit von der Dosis.

Das Stadium 1 war initial vermindert, dieser Effekt ließ sich auch nach zehntägiger Medikation noch nachweisen.

Für die ersten 6 Schlafstunden ist das Stadium 1 sowohl in ON 1 wie in ON 10 gegenüber LN signifikant verkürzt.

Im Gegensatz zum Stadium 0 bleibt das Stadium auch nach längerer Medikation vermindert. Es kommt zu keinem Wiederanstieg, die Unterschiede zwischen ON 1 und ON 10 sind sehr gering.

Das Stadium 2 tritt sowohl nach einmaliger wie nach zehntägiger Medikation vermehrt auf.

Die Verteilungskurve des Leichtschlafstadiums über die ersten sechs Stunden der Schlafzeit ergibt, daß in ON 10 bis zur 5. Stunde mehr Stadium 2 gemessen wird, während ab der 6. Stunde die Werte für ON 1 größer sind. Diese unterschiedliche Verteilung kann auf zwei Korrelationen zurückgeführt werden: Der Anteil der Stadien 3 und 4 ist in ON 10 in ersten sechs Schlafstunden um 13,5 min geringer als in ON 1. Der REM-Schlafanteil ist in den ersten fünf Stunden in ON 1 und ON 10 annähernd gleich.

Zum zweiten ist der Anteil an REM-Schlaf ab der 5. Stunde in ON 10 mit 67 min signifikant höher als in ON 1 mit 47 min, während das Stadium 2 in ON 10 ab der 5. Stunde mit 97,4 min niedriger ist als in ON 1 (118,2 min).

Das Schlafstadium 2 wird also in ON 10 ab der 5. Schlafstunde zugunsten des REM-Schlafes verringert.

KAY (58) findet eine Zunahme von Stadium 2 unter verschiedenen Dosen von Pentobarbital. Die Zunahme ist zwar dosisabhängig, aber in jedem Falle signifikant gegenüber den Kontrollnächten.

Der gleiche Befund tritt auch bei anderen Autoren auf (28, 46, 5). Die Wirkung von anderen Barbituraten geht ebenfalls in die selbe Richtung, die Unterschiede sind nicht immer signifikant. (22, 29, 33, 66)

Die Zunahme des Leichtschlafstadiums kann als Wirkung des Pentobarbitals betrachtet werden, da bei Chlorpromazin und Fluphenazin ähnliche Wirkungen nicht nachgewiesen wurden.

(65, 67, 68)

Wie in 4.2. ausgeführt, wird der Anteil an Stadium 2 von CPZ nicht verändert. Lediglich die Ergebnisse von KUPFER (64) weichen von dieser Aussage ab. Er gab CPZ an sechs aufeinanderfolgenden Tagen und erhielt eine Zunahme des Stadiums 2. Ein sofort auftretender Effekt im Sinne der vorliegenden Arbeit wurde auch hier nicht nachgewiesen.

Die Medikation mit OMCA-Nacht vermehrt sowohl initial wie nach neuntägiger Gabe die Leichtschlafstadien 1 und 2 zusammen gerechnet gegenüber der Leernacht. Dieser Effekt ist am deutlichsten nachweisbar in den ersten 6 Schlafstunden, wo die Zunahme in ON 1 und ON 10 jeweils signifikant ist.

4.4.2. Stadium 3 und Stadium 4 (Deltaschlafstadien)

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen für das Stadium 3 eine kontinuierliche Abnahme von LN = 68,5 min. über ON 1 = 60 min. auf 57,6 min. in ON 10. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Das Stadium 4 nimmt nach der ersten Tablette OMCA-Nacht leicht, aber nicht signifikant zu. In ON 10 ist das Stadium 4 mit 41,8 min. deutlich vermindert (LN = 46,3 min., ON 10 = 49,0 min.).

Die initiale Vermehrung des Stadiums 4 ist also nach acht Tagen nicht mehr nachweisbar, das Stadium 4 ist vermindert, ein Effekt, der dem Pentobarbital zugeschrieben werden kann. So

berichtet KALES (46), daß Pentobarbital, wenn es mehrmals verabreicht wird, das Stadium 4 vermindert.

Addiert man die beiden Stadien 3 und 4, so erhält man die Gesamtmenge des Delta-Schlafes. Es ergibt sich eine kontinuierliche Abnahme: LN = 114,8 min., ON 1 = 109,0 min, ON 10 = 99,4 min. Der Vergleich zeigt keine signifikante Unterschiede für die Gesamtnacht. Dagegen ergibt sich für den Vergleich LN gegen ON 10 in der 1. mit 5. und 1. mit 6. Stunde in ON 10 eine signifikante Abnahme des Deltaschlafes.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Ergebnissen von BAEKELAND (5) und KAY (58). BAEKELAND fand den Anteil an Deltaschlaf unter Pentobarbital (100 mg) leicht verringert. KAY zeigt eine Abnahme des Deltaschlafes in Abhängigkeit von der Pentobarbitaldosis. Die Verminderung war in beiden Versuchen nicht signifikant. Der Abstand der einzelnen Pentobarbitalgaben war bei KAY aber eine Woche, während im vorliegenden Versuch eine kontinuierliche Medikation gegeben wurde.

Nachdem CPZ den Deltaschlaf nicht verringert, in einigen Untersuchungen sogar steigert (26, 65, 67), dürfte der verminderte Deltaschlaf auf die fortgesetzte Gabe von 100 mg Pentobarbital zurückzuführen sein.

Ähnliche Ergebnisse erhielten OSWALD (76) und HAIDER (33) mit Heptobarbital (400 mg) bzw. Amylobarbital (200 mg): Initial ergab sich eine leichte Zunahme des Deltaschlafes, eine Wirkung, die schon nach drei Tagen nicht mehr nachweisbar war. In seiner Studie errechnet KAY (58), daß die Intervalle, in

denen die Stadien 3 und 4 auftauchen (gemessen von Beginn der Schlafzeit) durch Pentobarbital unabhängig von der Dosis generell vermindert werden. Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen dagegen eine leichte Verlängerung der Intervalle von Schlafbeginn an. So wird in ON 1 zwar schon nach 10,1 min (LN = 11,7 min.) Stadium 3 erreicht, Stadium 4 jedoch erst nach 26,8 min (LN = 23,8 min.). Die Unterschiede sind nicht signifikant. - Es zeigt sich also, daß unter der Medikation zwar die Einschlafphase (Stadium 0 und 1) stark verringert wird, die Stadien 3 und 4 aber nicht beschleunigt erreicht werden, wie man zunächst vermuten könnte.

4.4.3. Stadium 5 = REM-Schlaf

Der REM-Schlaf war unter der Medikation am stärksten verändert. Die Veränderungen betrafen sowohl die Gesamtdauer des Traumschlafes als auch die Verteilung über die Schlafzeit und die REM-Latenz.

Die erste Tablette OMCA-Nacht reduzierte den REM-Schlaf in der Gesamtnacht signifikant um 32,5 %, wenn man den Wert in LN gleich 100 % setzt. Dieser direkte Vergleich ist möglich, da sich die gesamte Schlafzeit von LN und ON 1 nur um 0,3 min. unterscheidet (Durchschnittswerte aller 11 Vpn).

Besonders auffallend ist, daß in der 6. Stunde der Schlafzeit in ON 1 der REM-Anteil um 57 % gegenüber LN vermindert ist. Die REM-Latenz ist in ON 1 mit 100,2 min. gegenüber LN mit

76,2 min deutlich, aber nicht signifikant verlängert.

Die Dauer der 2. und 4. REM-Periode ist in ON 1 signifikant verkürzt, während die Werte für die 1. und 3. REM-Periode unter beiden Bedingungen annähernd gleich waren.

Die neuntägige Medikation verursachte weitere Änderungen im REM-Schlaf. Die Gesamtdauer stieg zwar gegenüber ON 1 signifikant an, war aber gegenüber dem Ausgangswert von LN noch signifikant vermindert. (LN = 100 %, ON 1 = 67,5 %, ON 10 = 82,5 %)

Dagegen zeigte sich, daß die REM-Latenz sich nicht zum Ausgangswert hin bewegte, sondern im Gegenteil noch mehr verlängert war als in ON 1. Der Unterschied zu LN war in ON 10 signifikant.

Verändert war auch die Verteilung des REM-Schlafes über die Schlafzeit. In den ersten zwei Stunden ist noch weniger REM-Schlaf vorhanden als in ON 1, die Unterschiede zu ON 1 sind bis zur 5. Stunde einschließlich geringfügig. War in ON 1 in der 6. Stunde der Traumschlaf am stärksten reduziert, so ist jetzt in ON 10 in der 6. Stunde der Anteil an REM-Schlaf mit 22,4 min. sogar um 1,2 min. höher als in LN. Der stärkste Wiederanstieg findet sich also in dem Zeitraum, wo unter der einmaligen Medikation die größte Abnahme lag. Ab der 6. Stunde nimmt der REM-Schlaf in ON 10 sehr stark zu, erreicht fast 90 % des Wertes von LN, während in ON 1 ab der 6. Stunde nur 62,5 % erreicht wurden.

Die Dauer der 1. und 3. REM-Periode ist unter allen drei Be-

dingungen nur unwesentlichen Schwankungen unterworfen. Die 2. und 4. REM-Periode weisen erhebliche Schwankungen auf. In ON 10 ist die 2. REM-Periode gegenüber ON 1 wieder länger, die 4. Periode erreicht fast genau den Wert von LN.

Die REM-Schlafverteilung über die Schlafzeit ist also abhängig von der Dauer der Medikation: Initial wird der gesamte Anteil weitgehend kontinuierlich reduziert. Der Wiederanstieg nach neuntägiger Medikation zeigt sich erst ab der 6. Schlafstunde, vorher ist jedoch die REM-Reduktion gleich stark ausgeprägt wie nach einer einmaligen Dosis von OMCA-Nacht.

Diese Ergebnisse finden sich auch in anderen Arbeiten über Pentobarbital. Nach KALES (51, 55) und BAEKELAND (5) wird nach längerer Pentobarbitalgabe initial der Traumschlaf reduziert und steigt danach langsam wieder zu den Ausgangswerten an. Diese Normalisierung führt KALES auf den "versteckten Rebound" zurück. In der ersten Schlafhälfte fand er eine starke Unterdrückung des REM-Schlafes, der in der zweiten Hälfte ein erheblicher Anstieg, ein "Rebound" gegenüberstand. Die Unterdrückung des REM-Schlafes gelingt nach längerer Gabe von Pentobarbital nur noch in der ersten Schlafhälfte, und diese Verminderung wird in der zweiten Hälfte nach und nach kompensiert.

Dieser Vorgang wurde auch im vorliegenden Versuch nachgewiesen, wie oben ausführlich beschrieben.

Nach Untersuchungen von KAY (58) wird der REM-Schlaf von Pen-

tobarbital in Abhängigkeit von der Dosis reduziert. Eine Dosis von 75 mg, i.m. verabreicht, bewirkt eine Reduzierung um 25 %, 150 mg um 38 % und 300 mg um 55 % des Ausgangswertes ohne Medikation. Ebenso ist die REM-Latenz dosisabhängig signifikant verlängert. Die Traumschlafreduktion zeigt sich vor allem in den ersten 300 min. des Schlafes. Das Stadium 2 verhält sich im Versuch von KAY beinahe spiegelbildlich. Es nimmt in genauer Relation zur REM-Verminde rung zu. Stadium 3 nimmt leicht ab, das Stadium 4 bleibt bei allen Dosierungen fast gleich.

Im vorliegenden Versuch ist bei einmaliger Gabe von OMCA-Nacht die REM-Reduktion korreliert mit einer Zunahme von Stadium 2, die Stadien 3 und 4 sind zusammengerechnet wenig reduziert.

Nach neuntägiger Medikation ist Stadium 2 immer noch vermehrt gegenüber LN, diese Zunahme wird jetzt aber ausgeglichen sowohl durch eine Abnahme des REM-Schlafes als auch durch eine signifikante Abnahme des gesamten Deltaschlafes. Der Wiederanstieg des REM-Schlafes in ON 10 ist bei längerer Medikation insgesamt mit einer Verflachung des Schlafes gekoppelt.

Nach übereinstimmenden Ergebnissen mehrerer Autoren (5, 46, 52, 58) geht die Verminderung des REM-Schlafes unter Pentobarbital auf zwei Ursachen zurück: Einmal ist die REM-Latenz verlängert, zum anderen sind die beiden ersten REM-Phasen verkürzt.

Die erste Aussage wurde im vorliegenden Versuch bestätigt, die zweite Aussage stimmt nicht mit den Ergebnissen überein, da nach einmaliger Gabe von OMCA-Nacht am stärksten die Dauer der 2. und 4. REM-Periode reduziert wurde, während die 1. Periode nicht verkürzt war.

Die Bedeutung der REM-Reduktion ist noch weitgehend unklar. Verschiedene Autoren (46, 49, 50, 26) fanden heraus, daß viele der untersuchten Schlafmittel das Schlafprofil stark verändern können und daß außerdem der Entzug dieser Schlafmittel tiefgreifende Störungen des Schlafes hervorrufen kann. OSWALD (104) vermutet einen Zusammenhang zwischen der Abhängigkeit von Schlafmitteln (und der Entzugssymptome), dem Ausmaß der REM-Reduktion und dem REM-Rebound, der nach dem Entzug eines Schlafmittels auftritt. OSWALD weist nach, daß zum Beispiel Amphetamine, Alkohol, Barbiturate und Morphinderivate den REM-Schlaf stark unterdrücken, daß ihr Entzug gekoppelt ist mit einem REM-Rebound und daß die genannten Drogen auch körperliche Abhängigkeit erzeugen. OSWALD und PRIEST (76) studierten die Langzeitwirkung von Amylobarbitol in einer Dosis bis zu 600 mg pro Tag bei zwei Vpn. Sie fanden, daß nach dreiwöchiger Medikation der Anteil an REM-Schlaf wieder genauso hoch war wie vor Beginn der Medikation.

Nachdem den Vpn das Amylobarbitol nicht mehr gegeben wurde, zeigte sich sofort nach dem Absetzen eine sehr stark verkürzte REM-Latenz, die Werte für den REM-Schlaf waren insgesamt höher als ohne Medikation vorher, speziell in den ersten

Schlafstunden. Diese Veränderungen normalisierten sich erst im Verlauf von fünf Wochen.

Der Nutzen von barbiturathaltigen Schlafmitteln für Schlafgestörte und auch für normale Personen ist also eingeschränkt einmal durch die Folgen, die nach längerer Applikation im Schlafprofil entstehen, zum anderen durch die Erscheinungen, die nach dem Absetzen solcher Schlafmittel auftreten können und die sich erst nach längerer Zeit normalisieren.

5. Zusammenfassung

Bei elf subjektiv schlafgestörten Studenten im Alter von 20 bis 34 Jahren (Durchschnittsalter 26 Jahre) wurden je drei Nachtschlafregistrierungen durchgeführt.

Die erste Phase umfaßte drei aufeinanderfolgende Nächte:

Eine Eingewöhnungsnacht (ohne Registrierung), eine Nacht ohne Medikation zur Ermittlung der Ausgangswerte (= LN), und eine Nacht mit Gabe von einer Tablette OMCA-Nacht^R (= ON 1).

Im folgenden Intervall von einer Woche schliefen die Versuchspersonen zuhause, sie nahmen dabei jeweils ein Dragee OMCA^R am Morgen und eine Tablette OMCA-Nacht abends.

Die zweite Phase umfaßte zwei aufeinanderfolgende Nächte:

Eine weitere Eingewöhnungsnacht ohne Registrierung und eine weitere Registriernacht (ON 10).

Die letzte Medikation mit OMCA-Nacht war vor ON 10, so daß jede Vp 10 Tabletten OMCA-Nacht und 9 Dragees OMCA erhielt.

(OMCA^R = 1 mg 10-(3'-(1"-β-Hydroxyäthyl-4"-piperazinyl)-propyl)-3-fluo-phenothiazin

OMCA-Nacht = 1 mg OMCA, 100 mg 5-Äthyl-5-Pentyl-(2')-barbitursäure)

Folgende Größen wurden fortlaufend registriert:

Elektroencephalogramm, Elektrooculogramm, Elektromyogramm und Aktogramm.

Das EEG wurde ausgewertet nach dem Manual von RECHTSCHAFFEN und KALES. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte

te über Computer. Außerdem wurden die Schlaftiefenkurven und die Häufigkeitskurven über Computer gezeichnet.

Es ergab sich:

1. Die Schlafdauer schwankte zwischen 415 und 636 Minuten.
Weder die einmalige Medikation noch die Kombinationsmedikation verlängerte oder verkürzte die Durchschnittswerte für die Schlafdauer. Die Unterschiede lagen bei maximal $3.9 \text{ min} = 0,8 \%$.
2. Die 9-tägige Medikation verminderte die Zahl der vollständigen Schlafzyklen signifikant von 5,3 in LN auf 4,7 in ON 10.
3. Die einmalige Dosis von OMCA-Nacht verkürzte die Einschlafzeit (sleep latency) von 27,1 min. in LN auf 17,2 min. In ON 10 lag sie noch bei 12,0 min.
4. Die Wachphasen wurden in ON 1 vor allem in den ersten Schlafstunden weitgehend unterdrückt, während in ON 10 die Werte von LN wieder erreicht wurden.
5. Die einmalige Dosis von OMCA-Nacht erhöhte den Anteil an Stadium 2 signifikant von 39,2 % in LN auf 50,8 % der Registrierzeit.
Auch in ON 10 war Stadium 2 weiter vermehrt (47,5 % der RZ).
Nach der neuntägigen Medikation ist der Anteil an Stadium 2 in den ersten fünf Schlafstunden größer als in ON 1.
6. Das Tiefschlafstadium (Stadium 4) stieg in ON 1 leicht an

und war in ON 10 um 10 % weniger als in LN. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

7. Die Summe der Tiefschlafstadien 3 und 4 zeigt von LN nach ON 1 und ON 10 abnehmende Tendenz. In den ersten 6 Schlafstunden sind die Stadien 3+4 in ON 10 signifikant vermindert gegenüber LN.
8. Der Anteil an REM-Schlaf verminderte sich nach einmaliger Dosis OMCA-Nacht von LN = 132,8 min. hochsignifikant auf ON 1 = 89,5 min. ($p < 0,001$). In ON 10 trat ein signifikanter Wiederanstieg auf 108,7 min. auf. ($p < 0,05$) Die größte Abnahme in ON 1 fand sich in der 6. Schlafstunde ($p < 0,02$), der größte Wiederanstieg in ON 10 lag ebenfalls in der 6. Schlafstunde.
9. Die REM-Latenz war nach einmaliger Dosis verlängert. In ON 10 ist die Verlängerung signifikant.
10. Die 2. und die 4. REM-Periode waren in ON 1 signifikant verkürzt, während die 1. und 3. REM-Periode fast unverändert blieben.

In ON 10 ist der REM-Schlafanteil in den ersten sechs Schlafstunden noch geringer als in ON 1, erreicht aber danach die Werte von LN. Die Dauer der ersten vier REM-Perioden unterscheidet sich in LN und ON 10 fast nicht.

Literaturverzeichnis

1. AGNEW, H.W., WEBB, W.B., WILLIAMS, R.L.:
The first night effect: an EEG study of sleep.
Psychophysiol. 2, 263-266, 1966
2. ASERINSKY, E.: Brain wave pattern during the rapid eye
movement of sleep.
Physiologist 8, 104, 1965
3. ASERINSKY, E., KLEITMAN, N.: Regularly occurring periods
of eye motility and concomitant phenomena during sleep.
Science 118, 273, 1953
4. ASERINSKY, E., KLEITMAN, N.: Two types of ocular motility
occurring in sleep.
J. Appl. Physiol. 8, 1, 1955
5. BAEKELAND, F.: Pentobarbital and dextroamphetamine
sulphate: effects on the sleep cycle in man.
Psychopharmacologia 11, 388-396, 1967
6. BATINI, C., MAGNI, F., PALESTINI, M., ROSSI, G.F.,
ZANCHETTI, A.: Neural mechanisms underlying the enduring
EEG and behavioural activation in the midpontine
pretrigeminal cat.
Arch. ital. Biol. 97. 13-24, 1959
7. BATSEL, H.L.: Electroencephalographic synchronisation and
desynchronisation in the chronic "cerveau isolé" of the
dog.
EEG clin. Neurophys. 12, 421-430, 1960
8. BATSEL, H.L.: Spontaneous desynchronisation in the chronic
cat "cerveau isolé".
Arch. ital. Biol. 102, 547-566, 1964
9. BAUST, W.: Die physiologischen Korrelate des Traumes.
Fortschr. Med. 83, 337, 1965
10. BAUST, W.: Die Phänomenologie des Schlafes, aus: Ermü-
dung, Schlaf, Traum, Hrsg. W. Baust, Frankfurt, 1971
11. BAUST, W., ROHRWASSER, W.: Das Verhalten von pH und Moti-
lität des Magens im natürlichen Schlaf des Menschen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 305, 229, 1969
12. BERLUCCHI, G.: Mechanismen von Schlafen und Wachen, aus:
"Ermüdung, Schlaf, Traum" Hrsg. W. Baust, Frankfurt 1971

13. BIRCHFIELD, R.I., SIEKER, H.O., HEYMAN, A.: Alterations in blood gases during natural sleep and narcolepsy. *Neurology* 8, 107, 1958
14. BLAKE, H., GERARD, R.W., KLEITMAN, N.: Factors influencing brain potentials during sleep. *J. of Neurophysiol.* 2, 48, 1939
15. BRADLEY, P.B., ELKES, J.: The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. *Brain*, 80, 77, 1957
16. CARLI, G.C., ZANCHETTI, A.: A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. *Arch. ital. Biol.* 103, 751-788, 1965
17. DAVIS, H., DAVIS, P.A., LOOMIS, A.L. et al.: Changes in human brain potentials during sleep onset. *J. Neurophysiol.* 1, 413-430, 1938
18. DEMENT, W.C., KLEITMAN, N.: Cyclic variations in EEG during sleep and their relationship to eye movements, body motility and dreaming. *EEG clin. Neurophys.* 9, 673, 1957
19. DEMENT, W.C.: Further studies on the function of rapid eye movement sleep. *Am. Psychiatr. Assn. N. York*, 1965
20. DEMENT, W.C., KLEITMAN, N.: The relation of eye movements during sleep to dream activity. *J. Exp. Psychol.* 53, 339, 1957
21. DEMENT, W.C.: The effect of dream deprivation. *Science* 131, 1705-1707, 1960
22. EVANS, J.I., LEWIS, S.A. et al.: Sleep and barbiturates: some experiments and observations. *Brit. Med. J.* 4, 291-293, 1968
23. EVANS, J.I., OGUNREMI, O.: Sleep and hypnotics: further experiments. *Brit. Med. J.* 3, 310-313, 1970
24. EVANS, J.I., LEWIS, S.A.: Drug withdrawal state and EEG sleep study. *Arch. gen. Psychiat.* 19 (5), 631-634, 1968
25. FEINBERG, I.: Effects of drugs on sleep. Paper presented to APSS, Palo Alto, Calif., 1964

26. FEINBERG, I., WENDER, P., et al.: Differential effects of chlorpromazine and phenobarbital on EEG sleep patterns.
J. Psychiat. Res. 7 (2), 101-109, 1969
27. GOLDSTEIN, L., GRAEDON, J., WILLARD, D. et al.: A comparative study of the effects of methaqualone and glutethimide on sleep in mal chronic insomniacs.
J. Clin. Pharmacol. 10, 258-267, 1970
28. HARTMANN, E.: The effect of four drugs on sleep patterns in man.
Psychopharmacologia (Berlin), 12, 346-353, 1968
29. HARTMANN, E.: Pharmacological studies in man: phenobarbital, amitriptyline, chlordiazepoxide, R0 5-6901.
Psychophys. 4, 391, 1968
30. HARTMANN, E.: The D-state, a review.
New Engl. J. Med. 273, 30-35 und 87-92, 1965
31. HARTMANN, E., BERNSTEIN, J.: The effect of drugs on sleep: long term human studies. APSS 1970, abstracted in
Psychophys. 7, 345, 1970
32. HARTMANN, E., SWILLING, G., BAEKELAND, F., HOW, P.: Long sleepers and short sleepers. APSS 1969 abstracted in:
Psychophysiol. 6 (2), 255-256, 1969
33. HAIDER, I.: Effects of a hypnotic (sodium amylobarbitone 200 mg) on human sleep - an electroencephalographic study.
34. HEBB, D.O.: The organisation of behavior.
New York, Wiley, 1949
35. HESS, R.: The EEG in sleep.
EEG clin. Neurophys. 16, 44-55, 1964
36. HESS, W.: Über die Wechselwirkungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen.
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 15, 260, 1924
37. HOFFMEISTER, F.: Über den physiologischen und den medikamentösen Schlaf.
Dt. Med. W'schrift 2, 85-92, 1968
38. HOLM, E.: Der pharmakologisch induzierte Schlaf, aus: "Ermüdung, Schlaf, Traum" Hrsg. W. Baust, Frankfurt, 1971

39. ITIL, T.: Effects of fluphenazine HCl on sleep.
J. Psychiatr. Res. 9 (1), 46-49, 1971
40. JOUVET, M.: A study of the neurophysiological mechanisms of dreaming.
EEG clin. Neurophys. Suppl. 24, 133, 1963
41. JOUVET, M.: Paradoxical sleep, a study of its nature and mechanisms.
Progr. Brain. Res. 18, 20-62, 1965
42. JOUVET, M.: Mechanisms of the states of sleep: a neuropharmacological approach.
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 45, 86-126, 1967
43. JOUVET, M.: Biogenic amines and the states of sleep.
Science 163, 32-41, 1969
44. JACOBSON, A., KALES, A., LEHMANN, D.: Muscle tonus in human subjects during sleep and dreaming.
Exp. Neurol. 10, 418-424, 1965
45. KALES, A., HODEMAEKER: Dream deprivation - an experimental reapproach.
Nature (London), 204, 1337, 1964
46. KALES, A., JACOBSON, A. et al.: Effects of drugs on sleep (Noludar, Doridan, Nembutal, Chloralhydrat)
Psychophysiol. 4, 391, 1968
47. KALES, A., KALES, J.D. et al.: Hypnotics and altered sleep-dream patterns. All night EEG-studies of chloralhydrat, flurazepam, and methaqualone.
Arch. gen. Psychiat. 23 (3) 219-225, 1970
48. KALES, A., MALMSTROM, E. et al.: Sleep patterns of a pentobarbital addict. Apss 1968 in: Psychophys. 5, 208, 1968
49. KALES, A., HEUSER, G., KALES, J.D., et al.: Drug dependency: Investigations of stimulants and depressants.
Ann. Intern. Med. 70, 591-614, 1969
50. KALES, A., MALMSTROM, E., SCHARF, M.B., RUBIN, R.T.: Psychophysiological and biochemical changes following use and withdrawal of hypnotics, in: Kales, A. editor: Sleep, Physiology and pathology, Philadelphia 1969, J.B. Lippincott Comp., pp 331-343

51. KALES, A., MALMSTROM, E.J., TAN, T.J.: Drugs and dreaming in dreams and dreaming. Progress in clin. Psychology, vol. VIII, pp. 154-167. Ed. by Abt and Riess (Grune and Statton, N.-Y. London, 1968)
52. KALES, A., PRESTON, T. et al.: Hypnotics and altered sleep-dream patterns. All night EEG studies of glutethimide, methyprylon and pentobarbital. Arch. gen. Psychiat. 23 (3), 211-218, 1970
53. KALES, A., TAN, T.L., SCHARF, M. et al.: Effects of long and short term administration of flurazepam (dalmare) in subjects with insomnia. Psychophys. 6 (2), 260, 1969
54. KALES, A., TAN, T.L., SCHARF, M.B. et al.: Sleep patterns with sedative drug abstracted. Psychophys. 5, 205, 1968
55. KALES, A., PRESTON, T. et al.: Effects of chronic hypnotic use. Abstracted in: Psychophys. 6, 259, 1969
56. KALES, J., KALES, A., BIXLER, E.O., SLYE, E.S.: Effects of placebo and flurazepam on sleep patterns in insomniac subjects. Clin. Pharmacol. Ther. 12 (4), 691-697, 1971
57. KALES, A., ALLEN, C., SCHARF, M.B., KALES, J.D.: Hypnotic drugs and their effectiveness. Arch. gen. Psychiat. 23 (3), 226-232, 1970
58. KAY, D.C., JASINSKI, M.D., et al.: Quantified human sleep after pentobarbital. Clin. pharmacol. Ther. 13 (2), 221-231, 1972
59. KLEITMAN, N.: Sleep. Physiol. Rev. 9, 624-665, 1929
60. KLEITMAN, N.: Sleep and Wakefulness (II. Edition), Chicago, University of Chicago Press, 1963
61. KLEITMAN, N.: The nature of dreaming, in: The Nature of sleep, CIBA foundation Sympos., Wolstenholme, O'Connor Eds., Churchill, London, 1961
62. KLEITMAN, N.: The basic rest activity cycle and physiological correlates of dreaming. Exp. Neurol. Suppl. 4, Bd. 2, 1967
63. KORNMÜLLER, E.: Neurohumoral ausgelöste Schlafzustände an Tieren mit gekreuztem Kreislauf unter Kontrolle von EEG-Ableitungen. Naturwissenschaften 48, 503, 1951

64. KUPFER, D.J., WYATT, R.J.: Chlorpromazine and sleep in psychiatric patients.
Arch. gen. Psychiat. 24, 185-189, 1971
65. LESTER, B.K., COULTER, J.D.: Chlorpromazine and human sleep.
Psychopharmacol. 20, 280-287, 1971
66. LESTER, B.K., COULTER, J.D.: Secobarbital and nocturnal physiological patterns.
Psychopharmacol. 13, 275-286, 1968
67. LESTER, B.K., GUERRERO-FIGUEROA, R.: Effects of some drugs on EEG fast activity and dream time.
Psychophys. 2, 224-236, 1966
68. LEWIS, S.A., EVANS, J.I.: Dose effects of chlorpromazine on human sleep.
Psychopharmacol. (Berlin) 14, 342-348, 1969
69. LOOMIS, A.L., HARVEY, E.N., HOBART, G.: Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials.
J. exp. Psychol. 21, 127-144, 1937
70. LOOMIS, A.L., HARVEY, E.N., HOBART, G.: Distribution of disturbance patterns in the human EEG, with special reference to sleep.
J. Neurophysiol. 1, 413-430, 1938
71. MONNIER, M., HÜSLI, L.: Humoral transmission of sleep and wakefulness. II. Hemodialysis of a sleep inducing humor during stimulation of the thalamic somnogenic area.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 282, 15-60, 1965
72. MORUZZI, G., MAGOUN, H.W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG.
EEG clin. Neurophysiol. 1, 455-473, 1949
73. MENDELS, J., HAWKINS, D.R.: Sleep laboratory adaptation in normal subjects and depressed patients (First night effect).
EEG clin. Neurophys. 22, 556-558, 1967
74. OSWALD, I., BERGER, R. et al.: Melancholia and barbiturates: controlled EEG, body and eye movement study of sleep.
Brit. J. Psychiat. 109, 66-78, 1963

75. OSWALD, I.: Drugs and sleep.
Pharmacol. Rev. 20, 273-303, 1968
76. OSWALD, I., PRIEST, R.G.: Five weeks to escape the sleeping pill habit.
Brit. Med. J. 2, 1093-1095, 1965
77. PURPURA, D.P.: Nature of electrocortical potentials and synaptic organisations in cerebral and cerebellar cortex.
Int. Rev. Neurobiol. 1, 47-163, 1959
78. RECHTSCHAFFEN, A., ROBINSON, T.M., WINCOR, M.Z.: The effect of methaqualone on nocturnal sleep
APSS 1970 abstracted in Psychophysiol. 7 (2), 346, 1970
79. RECHTSCHAFFEN, A., KALES, A.: editors: A manual of standard terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. National Institutes of Health, Publication Nr. 204, Washington D.C. 1968, Public Health service, United States Government Printing Office
80. RECHTSCHAFFEN, A., VERDONE, P.: Amount of dreaming: Effect of incentive, adaptation to laboratory and individual differences.
Percept. Mot. Skills, 19, 947-958, 1964
81. RECHTSCHAFFEN, A.: Dream reports and experiences
Exp. Neurol. Suppl. 4, 4, 1967
82. PIERON, A., LEGENDRE, R.: Recherches sur le besoin de sommeil consécutif à une veille prolongée.
Z. allg. Physiol. 14, 235-262, 1912
83. REED, C.I., KLEITMAN, N.: The effect of sleep on respiration.
Am. J. Physiol. 75, 600, 1926
84. ROBIN, E.D., WHALEY, C.H. et al.: Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects.
J. Clin. Investig. 37, 981, 1958
85. SAGALES, T., ERILL, S., DOMINO, E.F.: Comparative effects of scopolamine and chlorpromazine on the sleep cycle of human volunteers.
Clin. Pharmacol. Ther. 10, 522-529, 1969

86. SHAPIRO, A., GOODENOUGH, D.R. et al.: Dream recall and the physiology of sleep.
J. Appl. Physiol. 19, 1964
87. SHAPIRO, A.: Dreaming and the physiology of sleep. A critical review.
Exp. Neurol. Suppl. 4, 56-81, 1967
88. SNYDER, F., HOBSON, J.A., GOLDFRANK, F.: Blood pressure changing during human sleep.
Science 142, 1313, 1963
89. SNYDER, F.: The new biology of dreaming.
Arch. gen. Psychiat. 8, 381, 1963
90. SNYDER, F., HOBSON, J.A. et al.: Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep.
J. Appl. Physiol. 19, 417, 1964
91. SNYDER, F.: Toward an evolutionary theory of dreaming.
Arch. gen. Psychiat. 123, 121-142, 1966
92. STRAUB, H.: Alveolargasanalyse I.: Über Schwankungen der Tätigkeit des Atemzentrums speziell im Schlaf.
Dtsch. Arch. klin. Med. 117, 397, 1951
93. SVED, S. et al.: Chlorpromazine metabolism in chronic schizophrenics.
Brit. J. Psychiat. 119, 589-596, 1971
94. TOYODA, J.: The effects of chlorpromazin and imipramine on the human nocturnal sleep EEG.
Folia psychiat. neurol. Jap. 18, 198-221, 1964
95. VILLABLANCA, J.: The electrocorticogram in the chronic cerveau isolé cat.
EEG clin. Neurophys. 19, 576-586, 1968
96. VOGEL, G.W.: REM-deprivation: III.: Dreaming and psychosis.
Arch. gen. psychiat. (Chicago), 18, 312-329, 1968
97. VOLAVKA, J., JOYCE, C.H. et al.: Effects of nitrazepam, amylo-barbitone sodium and placebo on the EEG of normal subjects.
Psychopharmacol. 14, 178-183, 1969
98. ZANCHETTI: Brain stem mechanisms of sleep.
Anesthesiology, 28, 81-99, 1967

99. ZUNG, W.K.: The effect of placebo and hypnotic drugs on human sleep.
Psychophys. 7, 342, 1970
100. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Lehrbuch der Pharmakologie
Thieme-Verlag Stuttgart, 1972
101. BÜRGER-PRINZ / FISCHER Hrsg.: Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörungen.
F. Enke Verlag, Stuttgart, 1967
102. FINKE, J.: Schlafstörungen
Thieme Verlag, Stuttgart, 1970
103. SOULAIRAC, A. et al.: Progr. in: Brain Research, Vol. 18
Amsterdam - New York 1965, S. 194.
104. OSWALD, J.: Sleep and dependence on amphetamin and other drugs
in: Sleep: Physiology and Pathology pp. 317-330
A. Kales, ed. Philadelphia: Y.B. Lippincott, 1969

Danksagung

Herrn Prof. Dr.med. W. Müller-Limmroth danke ich für die Überlassung des Themas und für das stets freundliche Entgegenkommen. Für die Übernahme des Correferates danke ich Herrn Prof. Dr.med. H. Hippius.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Dr.med. W. Ehrenstein, der das Computerprogramm erstellte und mich bei manchem auftauchenden Problem mit viel Interesse und Geduld unterstützte.

Mein Dank gilt auch Frau Braungart für die fotografischen Arbeiten im Zusammenhang mit den Abbildungen.

Lebenslauf

Ich, Wolfgang Sepp, wurde am 25.11.1948 als zweites Kind der Eheleute Liselotte und Peter Sepp in Rosenheim geboren.

Volksschule von 1954 bis 1959 in Riedering bei Rosenheim.
Besuch des Finsterwalder-Gymnasiums Rosenheim (mathematisch-naturwissenschaftlich) von 1959 bis 1968.

Reifeprüfung im Juni 1968.

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München ab dem Wintersemester 1968/69.

Vorphysikum im September 1969.

Physikum im März 1971.

Nach Abschluß des 7. klinischen Semesters medizinisches Staatsexamen, abgelegt am 13.12.74.

